Digoxin

cobas®

REF	Σ	SYSTEM
11820796 190	100	MODULAR ANALYTICS E170 **cobas e** 411 **cobas e** 601 **cobas e** 602

Ελληνικά

Πληροφορίες συστήματος

Για τον αναλυτή **cobas e** 411: αριθμός εξέτασης 620
Για τους αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602: Κωδικός αριθμός εφαρμογής 115

Προοριζόμενη χρήση

Ανοσολογική μέθοδος για τον in vitro ποσοτικό προσδιορισμό της διγοξίνης σε ορό και πλάσμα ανθρώπου. Οι μετρήσεις χρησιμοποιούνται στη διάγνωση και στη θεραπεία της λήψης υπερβολικής δόσης διγοξίνης και στην παρακολούθηση των επιπέδων της διγοξίνης για τη διασφάλιση σωστής θεραπείας.

Η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας "ECLIA" προορίζεται για χρήση στους ανοσολογικούς αναλυτές Elecsys και **cobas e**.

Περίληψη

Η διγοξίνη είναι μια ευρέως συνταγογραφούμενη στεροειδής γλυκοσίδη με δραστικότητα στην καρδιά. Δρα δεσμεύοντας και αναστέλλοντας την ATPάση Na^+/K^+, γεγονός που τελικά αυξάνει την ενδοκυτταρική συγκέντρωση του Ca^{2+}.[1,2] Αυτό οδηγεί σε θετική ινοτρόπο επίδραση, γεγονός που καθιστά τη διγοξίνη ένα ευεργετικό φάρμακο για την καρδιακή ανεπάρκεια. Αυξάνει τη δύναμη σύσπασης του μυοκαρδίου και επιφέρει τα παρακάτω ευεργετικά αποτελέσματα: αύξηση της καρδιακής παροχής, αύξηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας και μείωση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών.[3,4] Η θεραπεία με διγοξίνη προκαλεί επίσης σταθεροποίηση και επιβράδυνση της συχνότητας των κοιλιακών παλμών.[5]

Μολονότι η διαθεσιμότητα της κρυσταλλικής διγοξίνης έχει επιτρέψει την τυποποίηση της δοσολογίας του φαρμάκου, η θεραπευτική χορήγησή της καταλήγει ακούσια σε τοξικότητα, σε πολλές περιπτώσεις. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα συμπτώματα της τοξικότητας της διγοξίνης συχνά μιμούνται τις καρδιακές αρρυθμίες, για τις οποίες συνταγογραφήθηκε αρχικά το φάρμακο. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό ή στο πλάσμα που κυμαίνονται από 0.9-2.0 ng/mL, θεωρούνται φυσιολογικά θεραπευτικές.[6,7] Ωστόσο, σε μετέπειτα μελέτες παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας σε συγκεντρώσεις διγοξίνης ίσες με 1.2 ng/mL και υψηλότερες.[8,9] Αυτές οι παρατηρήσεις αντικατοπτρίζονται και στις «Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας για τη διάγνωση και τη θεραπεία οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας του 2008» (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008), στις οποίες συνιστάται θεραπευτικό εύρος συγκεντρώσεων διγοξίνης 0.6-1.2 ng/mL[10], ενώ άλλες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ακόμα και όρια < 1.0 ng/mL.[11]

Η τοξικότητα της διγοξίνης μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες:

1. Το φάρμακο έχει πολύ χαμηλό θεραπευτικό δείκτη (δηλαδή υπάρχει πολύ μικρή διαφορά μεταξύ θεραπευτικών και τοξικών επιπέδων στους ιστούς).
2. Η ανταπόκριση των διάφορων ατόμων στη διγοξίνη διαφέρει.
3. Η απορρόφηση των διαφόρων μορφών δισκίων διγοξίνης ενδέχεται να ποικίλλει έως και κατά δύο φορές.[12,13]
4. Η ευαισθησία στην τοξικότητα της δακτυλίτιδας φαίνεται ότι αυξάνεται με την ηλικία, καθώς σχετίζεται κυρίως με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.[4]

Σε συνδυασμό με άλλα κλινικά δεδομένα, η παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό ή στο πλάσμα παρέχει στον ιατρό χρήσιμες πληροφορίες, οι οποίες αποτελούν βοήθημα για τη ρύθμιση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς και την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγεται η χορήγηση του φαρμάκου σε επίπεδα χαμηλότερα από τα απαραίτητα για τη θεραπεία ή σε επιβλαβή και τοξικά επίπεδα.[14]

Η ανάλυση Elecsys Digoxin βασίζεται σε μια αρχή ανταγωνισμού, η οποία χρησιμοποιεί ένα μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της διγοξίνης. Η διγοξίνη του δείγματος ανταγωνίζεται με το προστιθέμενο, σημασμένο με βιοτίνη, παράγωγο της διγοξίνης για τις θέσεις δέσμευσης στο ρουθηνυλιωμένο αντίσωμα[a)].

a) Σύμπλοκο τρις(2,2'-διπυριδυλο)ρουθηνίου(II)-($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Αρχή της μεθόδου

Αρχή ανταγωνισμού. Συνολική διάρκεια της ανάλυσης: 18 λεπτά.

- 1η επώαση: Κατά την επώαση του δείγματος (10 μL) με ένα ειδικό αντίσωμα έναντι της διγοξίνης σημασμένο με ρουθήνιο, σχηματίζεται ένα ανοσοσύμπλοκο, η ποσότητα του οποίου εξαρτάται από τη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας στο δείγμα.
- 2η επώαση: Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη και ενός σημασμένου με βιοτίνη παραγώγου της διγοξίνης, οι υπόλοιπες ελεύθερες θέσεις δέσμευσης των σημασμένων με ρουθήνιο αντισωμάτων καταλαμβάνονται και σχηματίζεται ένα σύμπλοκο αντισώματος-απτενίου. Ολόκληρη η ποσότητα του συμπλόκου δεσμεύεται στη στερεά φάση, μέσω αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη.
- Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στον θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται, κατόπιν, με ProCell/ProCell M. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή.
- Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης 2 σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων ή του ηλεκτρονικού γραμμικού κώδικα.

Αντιδραστήρια – διαλύματα εργασίας

Το σετ φορέων αντιδραστηρίων έχει σημανθεί ως DIGO.

M Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη (διαφανές πώμα), 1 φιαλίδιο, 6.5 mL:

Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη 0.72 mg/mL, συντηρητικό.

R1 Αντίσωμα έναντι του διγοξίνη~$Ru(bpy)_3^{2+}$ (γκρι πώμα), 1 φιαλίδιο, 10 mL:

Μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της διγοξίνης σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου 15 μg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mmol/L, pH 7.0, συντηρητικό.

R2 Παράγωγο διγοξίνης~βιοτίνης (μαύρο πώμα), 1 φιαλίδιο, 10 mL:

Βιοτινυλιωμένη διγοξιγενίνη 1.06 ng/mL, βιοτίνη 15 μg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mmol/L, pH 7.0, συντηρητικό.

Προφυλάξεις και προειδοποιήσεις

Για in vitro διαγνωστική χρήση.
Να τηρούνται οι συνήθεις προφυλάξεις οι οποίες απαιτούνται κατά τον χειρισμό όλων των εργαστηριακών αντιδραστηρίων.
Η απόρριψη όλων των αποβλήτων θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.
Διατίθεται, κατόπιν αιτήσεως, φύλλο δεδομένων ασφάλειας για επαγγελματίες χειριστές.

Αποφύγετε το σχηματισμό αφρού σε όλα τα αντιδραστήρια και τους τύπους δειγμάτων (δείγματα, βαθμονομητές και διαλύματα ελέγχου).

Χειρισμός των αντιδραστηρίων

Τα αντιδραστήρια που περιέχονται στο κιτ αποτελούν μια έτοιμη προς χρήση μονάδα και δεν πρέπει να διαχωρίζονται.

Όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται για τη σωστή χρήση καταχωρούνται μέσω του αντίστοιχου γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

Φύλαξη και σταθερότητα

Φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-8 °C.

Να μην καταψύχεται.

Το κιτ αντιδραστηρίων Elecsys πρέπει να φυλάσσεται **σε όρθια θέση**, ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης διαθεσιμότητα των μικροσφαιριδίων κατά την αυτόματη ανάμιξη πριν από τη χρήση.

Σταθερότητα:	
κλειστό, σε θερμοκρασία 2-8 °C	έως την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης
μετά το άνοιγμα, σε θερμοκρασία 2-8 °C	12 εβδομάδες
στους αναλυτές	8 εβδομάδες

Συλλογή δείγματος και προετοιμασία

Τα δείγματα αίματος για τις αναλύσεις διγοξίνης θα πρέπει να συλλέγονται στα ελάχιστα επίπεδα, τα οποία επιτυγχάνονται ακριβώς πριν από την επόμενη δόση του φαρμάκου ή τουλάχιστον 12 ώρες και κατά προτίμηση 24 ώρες μετά την προηγούμενη δόση διγοξίνης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο χρόνος ημιζωής αποβολής της διγοξίνης από το αίμα είναι 1.5 ημέρες, για συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση στο αίμα απαιτείται περίπου 1 εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας – ή περισσότερο σε περίπτωση μη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας.[15]

Μόνο τα παρακάτω δείγματα αναλύθηκαν και βρέθηκαν αποδεκτά.

Ορός που συλλέγεται σε τυπικά σωληνάρια δειγματοληψίας ή σε σωληνάρια που περιέχουν γέλη διαχωρισμού.

Πλάσμα με Li-ηπαρίνη, K_2-EDTA και K_3-EDTA. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σωληνάρια πλάσματος με Li-ηπαρίνη που περιέχουν γέλη διαχωρισμού.

Κριτήριο: Κλίση 0.9-1.1 + σταθερός συντελεστής εντός < ± 1x του ορίου τυφλού + συντελεστής συσχέτισης ≥ 0.95.

Σταθερό επί 7 ημέρες σε θερμοκρασία 15-25 °C, επί 14 ημέρες στους 2-8 °C και επί 6 μήνες στους -20 °C. Να καταψυχθεί μία φορά μόνο.

Οι αναφερόμενοι τύποι δειγμάτων αναλύθηκαν με χρήση των σωληναρίων δειγματοληψίας που ήταν διαθέσιμα στο εμπόριο τη στιγμή της ανάλυσης, δηλαδή δεν εξετάστηκαν όλα τα διαθέσιμα σωληνάρια όλων των κατασκευαστών. Τα συστήματα δειγματοληψίας των διαφόρων κατασκευαστών ενδέχεται να περιέχουν διαφορετικά υλικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης σε κάποιες περιπτώσεις. Όταν αναλύετε δείγματα σε πρωτογενή σωληνάρια (συστήματα δειγματοληψίας), να ακολουθείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή των σωληναρίων.

Φυγοκεντρήστε τα δείγματα που περιέχουν ίζημα προτού εκτελέσετε την ανάλυση.

Επιτρέπεται η χρήση θερμο-αδρανοποιημένου ορού.

Βεβαιωθείτε ότι τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου βρίσκονται σε θερμοκρασία 20-25 °C πριν από τη μέτρηση.

Λόγω πιθανής εξάτμισης, τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου που βρίσκονται στον αναλυτή πρέπει να αναλύονται/μετρώνται εντός 2 ωρών.

Παρεχόμενα υλικά

Για τα αντιδραστήρια, δείτε την ενότητα “Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας”.

Απαιτούμενα υλικά που δεν παρέχονται

- REF 11820907322, Digoxin CalSet, 4 x 1.5 mL
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II, για 4 x 2.0 mL
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL διάλυμα αραίωσης δειγμάτων ή

  REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL διάλυμα αραίωσης δειγμάτων
- Συνήθης εργαστηριακός εξοπλισμός
- Αναλυτής MODULAR ANALYTICS E170 ή **cobas e**

Παρελκόμενα αναλυτή **cobas e** 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL πρόσθετο νερού
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 υποδοχείς αντίδρασης
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 ρύγχη δειγματοληψίας
- REF 11800507001, Clean-Liner

Παρελκόμενα αναλυτών MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 υποδοχείς για την προθέρμανση των διαλυμάτων ProCell M και CleanCell M πριν από τη χρήση
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL διάλυμα καθαρισμού για το τελικό στάδιο λειτουργίας και την έκπλυση κατά την αλλαγή αντιδραστηρίου
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL διάλυμα καθαρισμού μονάδας ανίχνευσης
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 θήκες x 84 υποδοχείς αντίδρασης ή ρύγχη δειγματοληψίας, σάκοι αποβλήτων
- REF 03023150001, WasteLiner, σάκοι αποβλήτων
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Παρελκόμενα για όλους τους αναλυτές:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL διάλυμα καθαρισμού συστήματος

Ανάλυση

Για την καλύτερη δυνατή απόδοση της ανάλυσης, ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται σε αυτό το έντυπο και αφορούν τον αναλυτή που χρησιμοποιείτε. Ανατρέξτε στο αντίστοιχο εγχειρίδιο χρήσης για οδηγίες ανάλυσης ειδικές για τον συγκεκριμένο αναλυτή.

Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602: Είναι απαραίτητο το διάλυμα PreClean M.

Η ομογενοποίηση του εναιωρήματος των μικροσφαιριδίων εκτελείται αυτόματα πριν από τη χρήση. Καταχωρήστε τις ειδικές παραμέτρους της ανάλυσης μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων. Στη σπάνια περίπτωση κατά την οποία η ανάγνωση του γραμμικού κώδικα είναι αδύνατη, πληκτρολογήστε τον 15ψήφιο αριθμό (εκτός από τον αναλυτή **cobas e** 602).

Αφήστε τα ψυχρά αντιδραστήρια να φθάσουν σε θερμοκρασία 20 °C περίπου και τοποθετήστε τα στο δίσκο αντιδραστηρίων (20 °C) του αναλυτή. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού. Το σύστημα ρυθμίζει αυτομάτως τη θερμοκρασία των αντιδραστηρίων και το άνοιγμα ή το κλείσιμο των φιαλιδίων.

Βαθμονόμηση

Ιχνηλασιμότητα: Η μέθοδος αυτή έχει τυποποιηθεί με ζύγιση υλικού αναφοράς διγοξίνης σύμφωνα με τη Φαρμακοποιία των Η.Π.Α. (USP), σε ορό ανθρώπου χωρίς αναλυόμενη ουσία.

Κάθε σετ αντιδραστηρίων Elecsys διαθέτει μια ετικέτα με γραμμικό κώδικα, η οποία περιέχει τα στοιχεία της βαθμονόμησης της συγκεκριμένης παρτίδας αντιδραστηρίων. Η προκαθορισμένη πρότυπη καμπύλη προσαρμόζεται στον αναλυτή με χρήση του αντίστοιχου CalSet.

Συχνότητα βαθμονόμησης: Η βαθμονόμηση πρέπει να εκτελείται μία φορά για κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων, με χρήση νέου αντιδραστηρίου (δηλαδή προτού παρέλθουν 24 ώρες από την καταχώρηση του κιτ αντιδραστηρίων στον αναλυτή).

Το διάστημα βαθμονόμησης μπορεί να παραταθεί με βάση αποδεκτή επαλήθευση της βαθμονόμησης από το εργαστήριο.

Η ανανέωση της βαθμονόμησης συνιστάται να γίνεται ως εξής:

- μετά από 1 μήνα (28 ημέρες) εφόσον χρησιμοποιείται η ίδια παρτίδα αντιδραστηρίων
- μετά από 7 ημέρες (εφόσον χρησιμοποιείται το ίδιο κιτ αντιδραστηρίων στον αναλυτή)

- όπως απαιτείται, εάν π.χ. τα ευρήματα της διαδικασίας ελέγχου ποιότητας βρίσκονται εκτός των καθορισμένων ορίων

Έλεγχος ποιότητας

Για τον έλεγχο ποιότητας, χρησιμοποιήστε το PreciControl Cardiac II.

Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και άλλο κατάλληλο υλικό ελέγχου.

Οι αναλύσεις των διαλυμάτων ελέγχου, για τα διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης, θα πρέπει να εκτελούνται ως μεμονωμένοι προσδιορισμοί τουλάχιστον μία φορά κάθε 24 ώρες όταν χρησιμοποιείται το αντιδραστήριο, μία φορά για κάθε κιτ αντιδραστηρίων και μετά από κάθε βαθμονόμηση.

Τα διαστήματα ελέγχου και τα όρια πρέπει να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις κάθε εργαστηρίου. Οι τιμές που λαμβάνονται θα πρέπει να βρίσκονται εντός των καθορισμένων ορίων. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθιερώσει μέτρα για διορθωτικές ενέργειες οι οποίες θα πρέπει να εφαρμόζονται εάν οι τιμές βρεθούν εκτός των καθορισμένων ορίων.

Εάν είναι απαραίτητο, επαναλάβετε τη μέτρηση των συγκεκριμένων δειγμάτων.

Ακολουθήστε τους ισχύοντες κρατικούς κανονισμούς και τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο ποιότητας.

Υπολογισμός

Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας σε κάθε δείγμα (είτε σε nmol/L είτε σε ng/mL).

Συντελεστές μετατροπής: nmol/L x 0.78 = ng/mL

ng/mL x 1.28 = nmol/L

Περιορισμοί – αλληλεπιδράσεις

Εξετάστηκε η επίδραση των παρακάτω ενδογενών ουσιών και φαρμακευτικών ενώσεων στην απόδοση της ανάλυσης. Οι αλληλεπιδράσεις εξετάστηκαν έως τις συγκεντρώσεις που παρατίθενται και δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα αποτελέσματα.

Ενδογενείς ουσίες

Ουσία	Συγκέντρωση που ελέγχθηκε
Χολερυθρίνη	≤ 1129 μmol/L ή ≤ 66 mg/dL
Αιμοσφαιρίνη	≤ 0.621 mmol/L ή ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Βιοτίνη	≤ 409 nmol/L ή ≤ 100 ng/mL
Ρευματοειδείς παράγοντες	≤ 1630 IU/mL
IgG	≤ 7.00 g/dL
Αλβουμίνη	≤ 7.00 g/dL

Κριτήριο: Για συγκεντρώσεις ≤ 0.8 ng/mL (≤ 1.02 nmol/L), η απόκλιση είναι ≤ ± 0.08 ng/mL (± 0.10 nmol/L). Για συγκεντρώσεις > 0.8-4.0 ng/mL (> 1.02-5.12 nmol/L), η απόκλιση είναι ≤ 10 %. Για συγκεντρώσεις > 4.0 ng/mL (> 5.12 nmol/L), η απόκλιση είναι ≤ 12 %.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα από ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με υψηλές δόσεις βιοτίνης (δηλαδή > 5 mg/ημέρα) προτού παρέλθουν τουλάχιστον 8 ώρες από την τελευταία χορήγηση βιοτίνης.

Φαρμακευτικές ουσίες

Πραγματοποιήθηκαν in vitro εξετάσεις σε 16 κοινά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση με την ανάλυση.

Επιπλέον, εξετάστηκαν τα παρακάτω ειδικά καρδιακά φάρμακα. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση με την ανάλυση.

Ειδικά καρδιακά φάρμακα

Φάρμακο	Συγκέντρωση που ελέγχθηκε mg/L
Καρβεδιλόλη	37.5
Κλοπιδογρέλη	75.0
Επινεφρίνη (αδρεναλίνη)	0.50
Ινσουλίνη	1.60
Λιδοκαΐνη	80.0
Λισινοπρίλη	10.0
Μεθυλπρεδνιζολόνη	7.50
Μετοπρολόλη	150
Νιφεδιπίνη	30.0
Φαινπροκουμόνη	3.00
Προπαφαινόνη	300
Ρετεπλάση	33.3
Σιμβαστατίνη	30.0
Σπιρονολακτόνη	15.0
Τολβουταμίδη	1500
Τορασεμίδη	15.0
Βεραπαμίλη	240

Το σκεύασμα uzara, η ναβουμετόνη, η υδροκορτιζόνη, η πεντοξυφυλλίνη και η κανρενόνη αναγνωρίστηκαν ότι προκαλούν ψευδώς αυξημένες τιμές διγοξίνης σε συγκεντρώσεις ίσες με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Ανοσο-αντιδραστικές ουσίες παρόμοιες με τη διγοξίνη (DLIS) έχουν ανιχνευθεί σε αίμα ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια και σε εγκύους που βρίσκονται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Έχει αποδειχθεί σε μελέτες ότι η παρουσία DLIS σε κάποιο δείγμα ενδέχεται να προκαλέσει ψευδώς αυξημένες τιμές διγοξίνης, όταν προσδιορίζεται με χρήση ανοσολογικών μεθόδων που διατίθενται στο εμπόριο.[16,17,18]

Όπως αναφέρεται από τους παρασκευαστές των αντιδότων δακτυλίτιδας, τα τμήματα θεραπευτικών αντισωμάτων έναντι της δακτυλίτιδας (π.χ. DigiFab, DigiBind) θα επηρεάσουν τις μετρήσεις της ανοσολογικής μεθόδου δακτυλίτιδας.[19] Για τον λόγο αυτόν, ο παρασκευαστής του DigiFab συνιστά τα δείγματα για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης διγοξίνης να λαμβάνονται πριν από τη χορήγηση του αντιδότου.[19] Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις Elecsys Digoxin μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένες αν μετρηθούν παρουσία του αντιδότου, μέχρι να αποβληθούν τα τμήματα Fab από τον οργανισμό.[19]

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις λόγω εξαιρετικά υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι των αντισωμάτων που είναι ειδικά για την αναλυόμενη ουσία, της στρεπταβιδίνης ή του ρουθηνίου. Οι επιδράσεις αυτές έχουν ελαχιστοποιηθεί μέσω κατάλληλου σχεδιασμού της ανάλυσης.

Για διαγνωστικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα θα πρέπει πάντοτε να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και άλλα ευρήματα του ασθενούς.

Όρια και εύρη

Εύρος μέτρησης

0.2-5.0 ng/mL ή 0.26-6.4 nmol/L (οριζόμενο από το όριο ανίχνευσης και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης). Οι τιμές που είναι χαμηλότερες από το όριο ανίχνευσης δίδονται ως < 0.2 ng/mL ή < 0.26 nmol/L. Οι τιμές που είναι υψηλότερες από το εύρος μέτρησης δίδονται ως > 5.0 ng/mL ή > 6.4 nmol/L (ή έως 10.0 ng/mL ή 12.8 nmol/L για δείγματα αραιωμένα κατά 2 φορές).

Κατώτατα όρια μέτρησης

Όριο τυφλού, όριο ανίχνευσης και όριο ποσοτικοποίησης

Όριο τυφλού = 0.15 ng/mL (0.19 nmol/L)

Όριο ανίχνευσης = 0.2 ng/mL (0.26 nmol/L)

Όριο ποσοτικοποίησης = 0.4 ng/mL (0.51 nmol/L)

Το όριο τυφλού, το όριο ανίχνευσης και το όριο ποσοτικοποίησης προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τις απαιτήσεις EP17-A2 του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων).

Το όριο τυφλού είναι η τιμή του 95ου εκατοστημορίου που ελήφθη από n ≥ 60 μετρήσεις δειγμάτων χωρίς αναλυόμενη ουσία τα οποία προέρχονταν από αρκετές ανεξάρτητες σειρές. Το όριο τυφλού αντιστοιχεί στη συγκέντρωση κάτω από την οποία βρίσκονται τα δείγματα χωρίς αναλυόμενη ουσία με πιθανότητα 95 %.

Το όριο ανίχνευσης καθορίζεται με βάση το όριο τυφλού και την τυπική απόκλιση των δειγμάτων χαμηλής συγκέντρωσης. Το όριο ανίχνευσης

αντιστοιχεί στην ελάχιστη συγκέντρωση αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να ανιχνευθεί (τιμή υψηλότερη από το όριο τυφλού με πιθανότητα 95 %).

Το όριο ποσοτικοποίησης ορίζεται ως η ελάχιστη ποσότητα αναλυόμενης ουσίας σε ένα δείγμα που μπορεί να υπολογιστεί ποσοτικά με ακρίβεια, με συνολικό επιτρεπόμενο σφάλμα ≤ 20 %.

Αραίωση

Τα δείγματα με συγκεντρώσεις διγοξίνης υψηλότερες από το εύρος μέτρησης μπορούν να αραιωθούν με το Diluent Universal. Η συνιστώμενη αραίωση είναι 1:2 (είτε αυτόματα στους αναλυτές είτε από τον χειριστή). Η συγκέντρωση των αραιωμένων δειγμάτων πρέπει να είναι > 2.5 ng/mL ή > 3.2 nmol/L.

Εάν το δείγμα αραιωθεί από τον χειριστή, το αποτέλεσμα πρέπει να πολλαπλασιαστεί με το συντελεστή αραίωσης.

Εάν το δείγμα αραιωθεί από τους αναλυτές, το λογισμικό λαμβάνει αυτόματα υπ' όψιν του την αραίωση κατά τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του δείγματος.

Τιμές αναφοράς

Το συνιστώμενο θεραπευτικό εύρος για τη διγοξίνη είναι 0.6-1.2 ng/mL (0.77-1.5 nmol/L) (κατευθυντήρια οδηγία ESC 2008[10]) ή ακόμα και 0.5-1.0 ng/mL (0.64-1.3 nmol/L).[20] Ιδιαίτερα το ανώτατο όριο του θεραπευτικού εύρους είναι αμφισβητήσιμο και μπορεί να ισχύουν ακόμα συγκεντρώσεις έως και 2.0 ng/mL (2.6 nmol/L).[6,7] Συγκεντρώσεις > 2.0 ng/mL γενικά θεωρούνται τοξικές.[21] Έχει αναφερθεί αλληλοεπικάλυψη τοξικών και μη τοξικών τιμών.[22]

Κατά συνέπεια, η κλινική διάγνωση θα πρέπει να βασίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθιερώσει μια αποδεκτή μορφή αναφοράς και να προσδιορίσει τις διαδικασίες αναφοράς των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων.

Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να διερευνήσει την εγκυρότητα των τιμών αναφοράς για το δικό του πληθυσμό ασθενών και, εάν απαιτείται, να καθορίσει δικό του εύρος τιμών αναφοράς.

Ειδικά στοιχεία απόδοσης

Παρακάτω δίνονται αντιπροσωπευτικά στοιχεία απόδοσης για τους αναλυτές. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται στα διάφορα εργαστήρια ενδέχεται να διαφέρουν.

Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα προσδιορίστηκε με χρήση αντιδραστηρίων Elecsys, δειγμάτων και προτύπων ελέγχου, σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο (EP05-A3) του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων): 2 σειρές αναλύσεων την ημέρα εις διπλούν η κάθε μία επί 21 ημέρες (n = 84). Ελήφθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Αναλυτής **cobas e** 411					
		Αναπαραγωγιμότητα		**Ενδιάμεση επαναληψιμότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή nmol/L	SD nmol/L	CV %	SD nmol/L	CV %
Ορός ανθρώπου 1	0.724	0.025	3.4	0.046	6.4
Ορός ανθρώπου 2	1.39	0.035	2.5	0.080	5.8
Ορός ανθρώπου 3	2.37	0.049	2.1	0.106	4.5
Ορός ανθρώπου 4	3.05	0.071	2.3	0.117	3.8
Ορός ανθρώπου 5	5.98	0.152	2.5	0.382	6.4
PC[b)] CARDII1	1.54	0.045	2.9	0.066	4.3
PC CARDII2	3.51	0.131	3.7	0.143	4.1

b) PC = PreciControl

Αναλυτής **cobas e** 411					
		Αναπαραγωγιμότητα		**Ενδιάμεση επαναληψιμότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
Ορός ανθρώπου 1	0.565	0.019	3.4	0.036	6.4
Ορός ανθρώπου 2	1.09	0.027	2.5	0.063	5.8
Ορός ανθρώπου 3	1.85	0.039	2.1	0.083	4.5
Ορός ανθρώπου 4	2.38	0.055	2.3	0.092	3.8
Ορός ανθρώπου 5	4.67	0.119	2.5	0.299	6.4
PC CARDII1	1.20	0.035	2.9	0.051	4.3
PC CARDII2	2.74	0.102	3.7	0.111	4.1

Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602					
		Αναπαραγωγιμότητα		**Ενδιάμεση επαναληψιμότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή nmol/L	SD nmol/L	CV %	SD nmol/L	CV %
Ορός ανθρώπου 1	0.712	0.045	6.3	0.058	8.2
Ορός ανθρώπου 2	1.36	0.038	2.8	0.058	4.3
Ορός ανθρώπου 3	2.33	0.058	2.5	0.084	3.6
Ορός ανθρώπου 4	2.94	0.069	2.4	0.111	3.8
Ορός ανθρώπου 5	5.49	0.147	2.7	0.276	5.0
PC CARDII1	1.55	0.037	2.4	0.056	3.6
PC CARDII2	3.50	0.047	1.3	0.082	2.3

Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 και **cobas e** 602					
		Αναπαραγωγιμότητα		**Ενδιάμεση επαναληψιμότητα**	
Δείγμα	Μέση τιμή ng/mL	SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
Ορός ανθρώπου 1	0.556	0.035	6.3	0.046	8.2
Ορός ανθρώπου 2	1.07	0.030	2.8	0.045	4.3
Ορός ανθρώπου 3	1.82	0.045	2.5	0.066	3.6
Ορός ανθρώπου 4	2.29	0.054	2.4	0.087	3.8
Ορός ανθρώπου 5	4.29	0.115	2.7	0.216	5.0
PC CARDII1	1.21	0.029	2.4	0.044	3.6
PC CARDII2	2.74	0.037	1.3	0.064	2.3

Αναλυτική ειδικότητα

Για τις συναναλυόμενες ουσίες που ελέγχθηκαν, βρέθηκαν οι παρακάτω σχετικές αντιδράσεις συναναλυόμενης ουσίας:

Συναναλυόμενη ουσία	**Συγκέντρωση ED50 ng/mL**	**Σχετική αντίδραση συναναλυόμενης ουσίας %**
α-Ακετυλοδιγοξίνη	1.18	77.9
β-Ακετυλοδιγοξίνη	1.09	84.4
β-Μεθυλοδιγοξίνη	1.05	87.9

Συναναλυόμενη ουσία	Συγκέντρωση ED50 ng/mL	Σχετική αντίδραση συναναλυόμενης ουσίας %
Λανατοσίδη C	1.31	65.2
Δεσλανοσίδη	1.08	85.6
Διγοξιγενινο-δι-διγιτοξοσίδη	0.853	108
Διγοξιγενινο-μονο-διγιτοξοσίδη	0.603	141

Βρέθηκαν οι παρακάτω διασταυρούμενες αντιδράσεις για τις ουσίες που ελέγχθηκαν:

Ουσίες	Συγκέντρωση που ελέγχθηκε ng/mL	Διασταυρούμενη αντίδραση %
Διγιτοξίνη	250	0.522
Διγιτοξιγενίνη	250	0.529
Διγοξιγενίνη	6.00	31.3
Διϋδροδιγοξίνη	1000	0.201
K-στροφανθίνη	1250	0.137

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διασταυρούμενη αντίδραση (< 0.01 %) για τις παρακάτω ουσίες (συγκέντρωση που ελέγχθηκε 5000 ng/mL):

Κορτιζόλη, πρεδνιζόνη, β-οιστραδιόλη, d-αλδοστερόνη, DHEA, δεξαμεθαζόνη, φουροσεμίδη, σουθειάμη, κινιδίνη (ως ελεύθερη βάση) και ολεανδρίνη. Για την τεστοστερόνη και την ουαμπαϊνή, βρέθηκε διασταυρούμενη αντίδραση < 0.1 % στα 5000 ng/mL. Για την προγεστερόνη, βρέθηκε διασταυρούμενη αντίδραση < 0.05 % στα 5000 ng/mL.

Βιβλιογραφία

1 Hauptmann PJ, Kelly RA. Digitalis. Circulation 1999;99:1265-1270.

2 Katz A, Lifshitz Y, Bab-Dinitz E, et al. Selectivity of Digitalis Glycosides for Isoforms of Human Na,K-ATPase. J Biol Chem 2010 Jun;285(25) 19582-19592.

3 Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. Progress Cardiovasc Diseases 2002 Jan/Feb;44(4):251-266.

4 Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. Circulation 2006;113:2556-2564.

5 Hoffman BF, Bigger JT Jr. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York, NY: MacMillan; 1980:729-760.

6 Oellerich M. Pharmaka (Drug monitoring). In: Thomas L (ed.). Labor und Diagnose, TH-Books, Frankfurt, 5. edition, 1998:1174. Englisch: Clinical Laboratory. 1st English Edition 1998:1151.

7 Jortani SA, Valdes R Jr. Digoxin and Its Related Endogenous Factors. Critical Reviews Clin Lab Sci 1997;34(3):225-274.

8 Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of Serum Digoxin Concentration and Outcome in Patients with Heart Failure. JAMA 2003 Feb;289(7):871-878.

9 Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality and Morbidity in Women in the Digitalis Investigation Group Trail. J Am Coll Cardiology 2005;46(3):497-504.

10 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388-2442.

11 Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic Ranges of Serum Digoxin Concentrations in Patients with Heart Failure. Am J Cardiol 2012;109:1818-1821.

12 Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, et al. Variation in Biologic Availability of Digoxin from Four Preparations. New Engl J Med 1971;285:1344-1347.

13 Lindenbaum J, Butler VP Jr., Murphy JE, et al. Correlation of Digoxin-Tablet Dissolution Rate with Biological Availability. Lancet 1973;1:1215-1217.

14 Butler VP Jr., Lindenbaum J. Serum Digitalis Measurements in the Assessment of Digitalis Resistance and Sensitivity. Am J Med 1975;58:460-469.

15 Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. J Thorac cardiovasc Surg 2014;148(3):e153-93.

16 Keys PW, Stafford RW. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. New York, Gross, Townsend, Frank, Inc; 1981; vol 3:1-21.

17 Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. Clin Chem 1985;31(9):1525-1532.

18 Valdiva R, Hornig Y, Gross S, et al. Digoxin-like Immunoreactive Factor Cross-reactivity in the CEDIA Digoxin R Assay on the RA-1000. Clin Chem 1990;36(6):1111.

19 DigiFab® Package Insert. P12011D (1-Aug-2014). BTG International Inc.

20 Terra SG, Washam JB, Dunham GD, et al. Therapeutic Range of Digoxin's Efficacy in Heart Failure: What Is The Evidence? Pharmacotherapy 1999;19(10):1123-1126.

21 Matzuk MM, Shlomchik M, Shaw LM. Therapeutic Drug Monitoring 1991;13:215-219.

22 Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, et al. Digitalis Intoxication: A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations. New Engl J Med 1971;284:989-997.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του συγκεκριμένου αναλυτή, στα αντίστοιχα φύλλα εφαρμογής, στις πληροφορίες προϊόντος και στα φύλλα μεθόδου όλων των απαραίτητων συστατικών (εάν είναι διαθέσιμα για τη χώρα σας).

Σε αυτό το φύλλο μεθόδου χρησιμοποιείται πάντοτε μια τελεία (στιγμή) ως υποδιαστολή, προκειμένου να σηματοδοτεί το όριο μεταξύ του ακέραιου και του κλασματικού μέρους ενός δεκαδικού αριθμού. Δεν χρησιμοποιούνται τελείες ως διαχωριστικά στις χιλιάδες.

Σύμβολα

Η Roche Diagnostics χρησιμοποιεί τα ακόλουθα σύμβολα και σήματα πέραν αυτών που παρατίθενται στο πρότυπο ISO 15223-1 (για τις Η.Π.Α.: βλέπε https://usdiagnostics.roche.com για τον ορισμό των συμβόλων που χρησιμοποιούνται):

CONTENT	Περιεχόμενα του κιτ
SYSTEM	Αναλυτές στους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντιδραστήρια
REAGENT	Αντιδραστήριο
CALIBRATOR	Βαθμονομητής
→	Όγκος μετά την ανασύσταση ή την ανάμιξη
GTIN	Διεθνής Κωδικός Μονάδας Εμπορίας

Οι προσθήκες, οι διαγραφές ή οι αλλαγές υποδεικνύονται από μια λωρίδα υπόδειξης αλλαγής στο περιθώριο.
© 2017, Roche Diagnostics

CE

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Roche