


ARK™ Gabapentin Assay – Test do oznaczania Gabapentyny





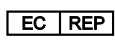






Przed użyciem testu ARK Gabapentin Assay należy zapoznać się z niniejszą ulotką ARK Diagnostics, Inc. dołączoną do opakowania. Należy ściśle przestrzegać instrukcji podanych w ulotce. W razie jakichkolwiek odstępstw od instrukcji zawartych w niniejszej ulotce nie można zagwarantować wiarygodności wyników testu.

Dział Obsługi Klienta

 **ARK Diagnostics, Inc.**
 48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tel: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com

 
 Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Holandia

Klucz do symboli użytych w tekście

	Kod serii	 YYYY-MM-DD	Termin przydatności/ważności
	Numer katalogowy		Producent
	Autoryzowany przedstawiciel		Znak CE
	Wyrób medyczny do diagnostyki in vitro		Temperatura przechowywania
	Patrz instrukcja użycia	 	Odczynnik 1/ Odczynnik2
Rx Only	Wyłącznie na zlecenie lekarza		

1 Nazwa

ArkTM Gabapentin Assay

2 Przeznaczenie

ARK Gabapentin Assay jest to homogeniczny test immunoenzymatyczny przeznaczony do ilościowego oznaczania gabapentyny w surowicy lub osoczu krwi ludzkiej w automatycznych analizatorach biochemicznych. Stężenia gabapentyny można wykorzystywać pomocniczo podczas leczenia chorych przyjmujących gabapentynę.

3 Skrócone informacje i wyjaśnienia dotyczące testu

Gabapentyna [Neurontin[®], kwas 1-(aminometylo)-cykloheksanoctowy] jest wskazana jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych, także wtórnie uogólnionych, u pacjentów z padaczką powyżej 12. roku życia oraz jako lek wspomagający w leczeniu napadów częściowych u pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 do 12 lat. Gabapentyna jest również wskazana w monitorowaniu neuralgii postterapeutycznej u dorosłych.¹

4 Zasada działania testu

ARK Gabapentin Assay jest to homogeniczny test immunologiczny oparty na współzawodnictwie o miejsca wiążące przeciwciał zawartych w odczynniku, między lekiem w badanej próbce a gabapentyną znakowaną enzymem dehydrogenazą glukozy-6-fosforanową (glucose-6-phosphate dehydrogenase; G6PDH). Gdy znakowana gabapentyna wiąże przeciwciało, aktywność enzymu zmniejsza się. W obecności leku z badanej próbki aktywność enzymu zwiększa się i jest wprost proporcjonalna do stężenia leku. Aktywny enzym przekształca koenzym dinukleotyd nikotynamidoadeninowy (nicotinamide adenine dinucleotide; NAD) do NADH, który jest oznaczany spektrofotometrycznie na podstawie tempa zmiany absorbancji. Endogenna G6PDH w surowicy nie ma wpływu na wyniki, gdyż koenzym NAD działa tylko z bakteryjnym enzymem stosowanym w teście.

5 Odczynniki

Nr REF	Opis produktu	Ilość/Objętość
5025-0001-00	Królicze przeciwciała poliklonalne przeciwko gabapentynie, glukozy-6-fosforan, dinukleotyd nikotynamidoadeninowy, albumina surowicy bydlęcej, azydek sodu i stabilizatory	1 X 28 mL
5025-0001-01		Odczynnik R2 – Enzym

	Gabapentyna znakowana bakteryjną G6PDH, bufor, albumina surowicy bydlęcej, azydek sodu i stabilizatory	
--	--	--

Zasady postępowania z odczynnikami i ich przechowywanie

Odczynniki testu ARK Gabapentin Assay mają postać płynną, są gotowe do użycia i mogą być użyte bezpośrednio po wyjęciu z lodówki. Odczynniki, które nie są używane, należy przechowywać w temperaturze 2-8°C (36–46°F), w pozycji pionowej i ze szczelnie zamkniętą nakrętką. Odczynniki przechowywane zgodnie z instrukcją zachowują stabilność aż do daty ważności podanej na etykiecie. Odczynników nie należy zamrażać. Unikać dłuższej ekspozycji na temperatury powyżej 32°C (90°F). **Niewłaściwe przechowywanie odczynników może mieć wpływ na działanie testu.**

Produkty ARK Gabapentin zawierają ≤0,09% azydku sodu. Jako środek ostrożności, używane instalacje i oprzyrządowanie należy spłukać odpowiednią ilością wody, aby zmniejszyć potencjalną akumulację wybuchowych azydków metali. W odniesieniu do innych składników testu nie jest wymagane żadne specjalne postępowanie.

6 Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Do stosowania **w diagnostyce in vitro**. Do stosowania wyłącznie na zlecenie lekarza.
- Odczynniki **R1** i **R2** są dostarczane w dopasowanym zestawie i nie należy ich wymieniać z odczynnikami o innych numerach serii.
- Odczynniki zawierają ≤0,09% azydku sodu.

7 Pobranie i przygotowanie próbki do analizy

- Potrzebna jest surowica lub osocze. Dla zgodności, dobrą praktyką jest stosowanie u indywidualnych pacjentów tej samej matrycy próbki. Generalnie, próbka pobrana w stanie ustalonym, zawierająca najniższe stężenie (przed podaniem dawki) jest uważana za najbardziej odpowiednią do monitorowania terapeutycznych stężeń gabapentyny. Należy odnotować czas, jaki upłynął między podaniem ostatniej dawki a pobraniem krwi.
- Krew pełna nie może być stosowana. W teście można zastosować następujące antykoagulanty.
 - Heparyna sodowa
 - Heparyna litowa
 - Wersenian potasu
- **NIE STOSOWAĆ SEPARATORÓW ŻELOWYCH.**

- Nie wzbudzać powstawania piany i unikać powtarzanego zamrażania i rozmrażania, aby zachować integralność próbki między jej pobraniem a przeprowadzeniem testu.
- Fibryna, krwinki czerwone i inne cząstki stałe mogą być przyczyną błędnych wyników. Należy zapewnić odpowiednie wirowanie.
- Preferuje się badanie świeżych próbek. Sklarowane próbki można przechowywać do tygodnia w temperaturze od 2 do 8°C. Jeśli test będzie przeprowadzany z opóźnieniem większym niż tydzień, próbki można przechowywać do czasu wykonania testu po ich wcześniejszym zamrożeniu ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) przez okres do 4 tygodni (kryterium akceptacji $\pm 10\%$). Należy starać się ograniczyć liczbę cykli zamrażania-rozmrażania. Wykazano, że próbki wytrzymują 3 cykle zamrażania-rozmrażania w przypadku ich przechowywania w temperaturze -20°C .
- **Wszystkie próbki pobrane od pacjenta należy traktować tak, jakby były potencjalnie zakaźne.**

8 Procedura

Dostarczane materiały

Test do oznaczania gabapentyny ARK Gabapentin Assay – **REF** 5025-0001-00

Test do oznaczania gabapentyny ARK Gabapentin Assay, Roche® cobas c pack – **REF** 5025-0001-01

Potrzebne materiały – Dostarczane oddzielnie

Kalibrator ARK Gabapentin Calibrator – **REF** 5025-0002-00

Kontrole jakości ARK Gabapentin Control – **REF** 5025-0003-00

Instrumenty

Przed użyciem odczynniki **R1** i **R2** mogą wymagać przeniesienia do specjalnych dla danego analizatora pojemników na odczynniki. Należy unikać wzajemnych zanieczyszczeń **R1** i **R2**.

Kolejność testu

Aby wykonać lub skalibrować test, patrz podręcznik operatora dla danego instrumentu.

Kalibracja

Przeprowadzić pełną (6-punktową) procedurę kalibracji przy użyciu kalibratorów ARK Gabapentin A, B, C, D, E i F; w dwóch powtórzeniach dla każdego punktu. Kalibracja jest wymagana dla każdego zestawu odczynników z nowym numerem serii. Krzywą kalibracji należy zweryfikować z co najmniej 2 poziomami kontroli jakości zgodnie z

ustalonym planem zapewnienia jakości w danym laboratorium. Kalibrator A (CAL A) stanowi ślepą próbkę kalibracyjną.

Kiedy przeprowadzić powtórny kalibrację

- Za każdym razem, gdy używane są odczynniki o nowym numerze serii
- Za każdym razem, gdy jest to wskazane na podstawie wyników kontroli jakości
- Za każdym razem, gdy wymagają tego standardowe protokoły laboratoryjne

Kontrola jakości

Laboratoria powinny ustalić procedury kontroli jakości dla testu ARK Gabapentin Assay. Wszystkie wymogi i testy kontroli jakości powinny być zgodne z lokalnymi, państwowymi i/lub federalnymi przepisami i wymogami akredytacji.

Dobra praktyka laboratoryjna sugeruje, aby każdego dnia, w którym wykonywane są testy z próbkami pacjentów i za każdym razem, gdy przeprowadzana jest kalibracja testować co najmniej 2 poziomy (niski i wysoki punkt decyzji lekarskich) kontroli jakości. Wartości kontrolne należy monitorować pod kątem ewentualnych tendencji i zmian. W razie wykrycia jakichkolwiek tendencji lub zmian lub w razie stwierdzenia, że kontrola nie mieści się w określonym zakresie, należy sprawdzić wszystkie parametry operacyjne zgodnie z procedurami jakości danego laboratorium klinicznego. W celu uzyskania dalszej pomocy należy skontaktować się z Obsługą Klienta.

Protokół ręcznego rozcieńczenia

W celu oszacowania stężeń leku w próbkach, w których przekraczają one górną granicę liniowości testu, należy ręcznie rozcieńczyć próbkę kalibratorem zero (CAL A). Wynik testu należy przemnożyć przez współczynnik rozcieńczenia. Sugeruje się współczynnik 4-krotnego rozcieńczenia.

Współczynnik ręcznego rozcieńczenia = $\frac{\text{Objętość próbki} + \text{objętość CAL A}}{\text{Objętość próbki}}$

9 Wyniki

Wyniki podawane są w jednostkach takich $\mu\text{g/ml}$ lub $\mu\text{mol/l}$. W celu przeliczenia wyników z $\mu\text{g/ml}$ gabapentyny na $\mu\text{mol/l}$ gabapentyny, należy przemnożyć wynik w $\mu\text{g/ml}$ przez 5,84. Stężenia gabapentyny uzyskane w tym teście należy interpretować w połączeniu z innymi danymi klinicznymi. W celu uzyskania informacji dotyczących kodów błędów wyników należy zapoznać się z podręcznikiem operatora dla danego instrumentu.

10 Ograniczenia metody

Obecny test jest przeznaczony do stosowania wyłącznie z surowicą lub osoczem; należy zapoznać się z punktem **Pobranie i przygotowanie próbki do analizy**. Generalnie w opiece nad jednym pacjentem dobrą praktyką jest stosowanie zawsze tej samej metody (i tej samej matrycy) z uwagi na możliwą zmienność między metodami. Patrz punkt **Oczekiwane wartości** poniżej.

11 Oczekiwane wartości

Zakres wartości terapeutycznych dla gabapentyny nie został w pełni ustalony. Zaproponowano wartości referencyjne w zakresie od 2 µg/ml do 20 µg/ml.^{2,3} Badania sugerują, że optymalną odpowiedź na gabapentynę u chorych z trudnymi do leczenia napadami częściowymi uzyskuje się przy stężeniach >2 µg/ml⁴ lub w zakresie od 4 do 11 µg/ml⁵, choć inni proponują wyższy zakres wartości, od 6 do 21 µg/ml.² Istnieją doniesienia, że toksyczne działanie gabapentyny może pojawiać się z rosnącą częstością przy stężeniach w surowicy przekraczających 25 µg/ml.⁶ Na zmienność międzyosobniczą wpływ może mieć zależne od dawki nasycalne wchłanianie leku i tym samym zmienne właściwości farmakokinetyczne.⁷

Niewydolność nerek niesie ze sobą istotne ryzyko akumulacji i toksyczności gabapentyny. Jak opisywano w piśmiennictwie,⁸⁻¹⁷ toksyczność gabapentyny u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek może objawiać się śpiączką, drgawkami klonicznymi mięśni, drżeniami, utratą słuchu, zaburzeniami świadomości, zaburzeniami psychicznymi lub rabdomiolizą. U pacjentów w starszym wieku bez stwierdzonej choroby nerek możliwy jest wyższy stosunek stężenia gabapentyny do dawki niż u młodszych osób dorosłych.¹⁸

Stężenia gabapentyny nie powinny być jedynym parametrem oceny wykorzystywanym podczas monitorowania leczenia. Prezentowany test powinien być wykorzystywany w połączeniu z informacjami uzyskanymi na podstawie klinicznej oceny pacjenta i innych procedur diagnostycznych. Klinicyści powinni starannie obserwować pacjentów w czasie włączania terapii i modyfikacji dawki. Potrzebne mogą wielokrotne pomiary stężenia gabapentyny.

Przytaczany tutaj referencyjny zakres stężeń leku powinien jedynie sugerować dolną granicę, poniżej której wystąpienie odpowiedzi terapeutycznej jest stosunkowo mało prawdopodobne i górną granicę, powyżej której prawdopodobieństwo występowania toksyczności leku jest stosunkowo duże w konkretnych badanych populacjach pacjentów. Generalnie, klinicyści posługujący się takimi jak te zakresami referencyjnymi powinni mieć świadomość, że z uwagi na indywidualną

zmiennosc pacjenci mogą odnosić korzyści terapeutyczne przy stężeniach leku w surowicy wykraczających poza podane zakresy, jak również mogą prezentować objawy toksyczności leku przy stężeniach znajdujących się poniżej dolnej granicy zakresu referencyjnego. Zważywszy na to, że gabapentyna ma stosunkowo krótki okres półtrwania, przy interpretacji stężenia leku ważny jest moment pobrania próbki w stosunku do przyjęcia dawki leku. Czas pobrania próbki powinien być standaryzowany tak, aby oznaczane było najniższe stężenie leku w surowicy przed podaniem kolejnej dawki, najlepiej rano.³

12 Charakterystyka wydajności testu

Niżej podaną charakterystykę wydajności testu uzyskano w systemie Roche/Hitachi 917 System. Każde laboratorium odpowiada za weryfikację wydajności z zastosowaniem parametrów aparatury ustalonych dla swojego własnego analizatora.

Czułość

Granica oznaczalności ilościowej (Limit of Quantitation; LOQ)

Granice oznaczalności ilościowej (LOQ) testu ARK Gabapentin Assay ustalono zgodnie z CLSI EP17-A i zdefiniowano jako najmniejsze stężenie, dla którego obserwuje się dopuszczalną, wyznaczoną na podstawie zmienności międzytestowej, precyzję i odzysk (współczynnik zmienności [coefficient of variation; CV] $\leq 20\%$ z odzyskiem $\pm 15\%$). Wartość LOQ ustalono na 0,75 $\mu\text{g/ml}$. Może ona zależeć od wydajności konkretnego analizatora.

Zakres testu

Zakres testu wynosi od 0,75 do 40,0 $\mu\text{g/ml}$. Wyniki znajdujące się poniżej tego zakresu należy raportować jako $< 0,75 \mu\text{g/ml}$ lub poniżej dolnej LOQ specyficznej dla analizatora, ustalonej w danym laboratorium. Wyniki znajdujące się powyżej tego zakresu należy raportować jako $> 40,0 \mu\text{g/ml}$ lub powyżej górnej LOQ specyficznej dla analizatora, ustalonej w danym laboratorium.

Odzysk

Dokładność (odzysk analitu) uzyskiwano poprzez dodanie stężonej gabapentyny do ludzkiej surowicy niezawierającej gabapentyny. Koncentrat wysoko oczyszczonej gabapentyny dodawano wolumetrycznie do ludzkiej surowicy niezawierającej gabapentyny, odzwierciedlając stężenia leku z zakresu testu. Każdą próbkę badano w 6 egzemplarzach w automatycznym analizatorze biochemicznym. Wyniki uśredniano i

porównywano z docelowym stężeniem oraz obliczano procentowy odzysk. Wyniki przedstawiono poniżej.

$$\% \text{ Odzysk} = 100 \times \frac{\text{Średnie odzyskane stężenie}}{\text{Teoretyczne stężenie}}$$

Teoretyczne stężenie (µg/ml)	Średnie odzyskane stężenie (µg/ml)	Odzysk procentowy
1.0	0.99	98.5
2.0	2.07	103.3
3.5	3.55	101.3
9.0	8.98	99.7
16.0	16.03	100.2
22.0	22.00	100.0
28.0	27.85	99.5
35.0	35.59	101.7
40.0	41.49	103.7

Średni odzysk procentowy: 100,9%

Liniowość

Badania liniowości przeprowadzono zgodnie ze wskazówkami Protokołu CLSI/NCCLS EP6-A. Przygotowano próbkę surowicy 48,0 µg/ml i dokonano proporcjonalnych rozcieńczeń z ludzką surowicą niezawierającą gabapentyny. Zakres stężeń gabapentyny wynosił od 0,75 do 48,0 µg/ml. Liniowość przy konkretnych rozcieńczeniach uznawano za możliwą do zaakceptowania, jeśli procentowa różnica wynosiła $\pm 10\%$ między przewidywanymi wartościami regresyjnymi pierwszego i drugiego rzędu lub $\pm 15\% \leq 1,0 \mu\text{g/ml}$. Wyniki przedstawiono poniżej.

Teoretycznie (µg/ml)	Wyniki (µg/ml)	Przewidywane wyniki pierwszego rzędu	Przewidywane wyniki drugiego rzędu	% Różnica
0.75	0.73	0.76	0.85	12.0
1.0	1.0	1.0	1.1	8.4
2.4	2.4	2.4	2.4	2.2
3.2	3.3	3.2	3.2	1.1
4.8	4.9	4.8	4.8	0.0
8.0	8.0	8.0	7.9	-0.7
12.0	11.9	12.0	11.9	-0.9
24.0	23.6	23.9	23.8	-0.6
32.0	31.8	31.9	31.8	-0.3
40.0	39.7	39.8	39.9	0.2
48.0*	48.1	47.8	48.1	0.6

* Stężenie wykracza poza granicę raportowania.

Porównanie metod

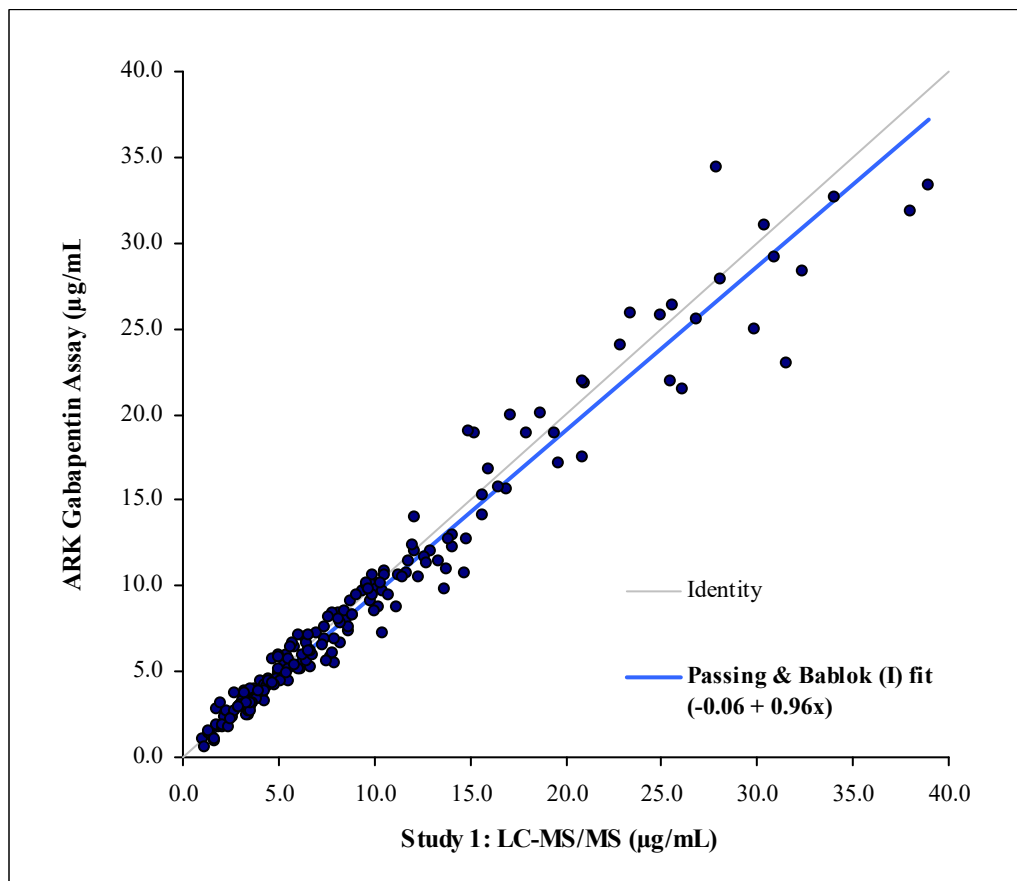
Badania korelacji przeprowadzono przy użyciu Protokołu CLSI/NCCLS EP9-A2. Wyniki testu ARK Gabapentin Assay porównano z wynikami 3 badań z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej połączonej z tandemową spektrometrią mas (liquid chromatography – mass spectrometry methods; LC-MS/MS) (Badanie 1.), wysokosprawnej chromatografii cieczowej (high performance liquid chromatography; HPLC (Badanie 2.) i LC-MS/MS (Badanie 3).

Badanie 1.

Stężenia gabapentyny uzyskane metodą LC-MS/MS wahały się od 1,0 do 39,0 µg/ml. Wartości w teście ARK gabapentin wahały się od 0,6 do 34,4

µg/ml. Wyniki analizy regresji Passing-Bablok¹⁹ dla badania przedstawiono poniżej (z 95% przedziałami ufności).

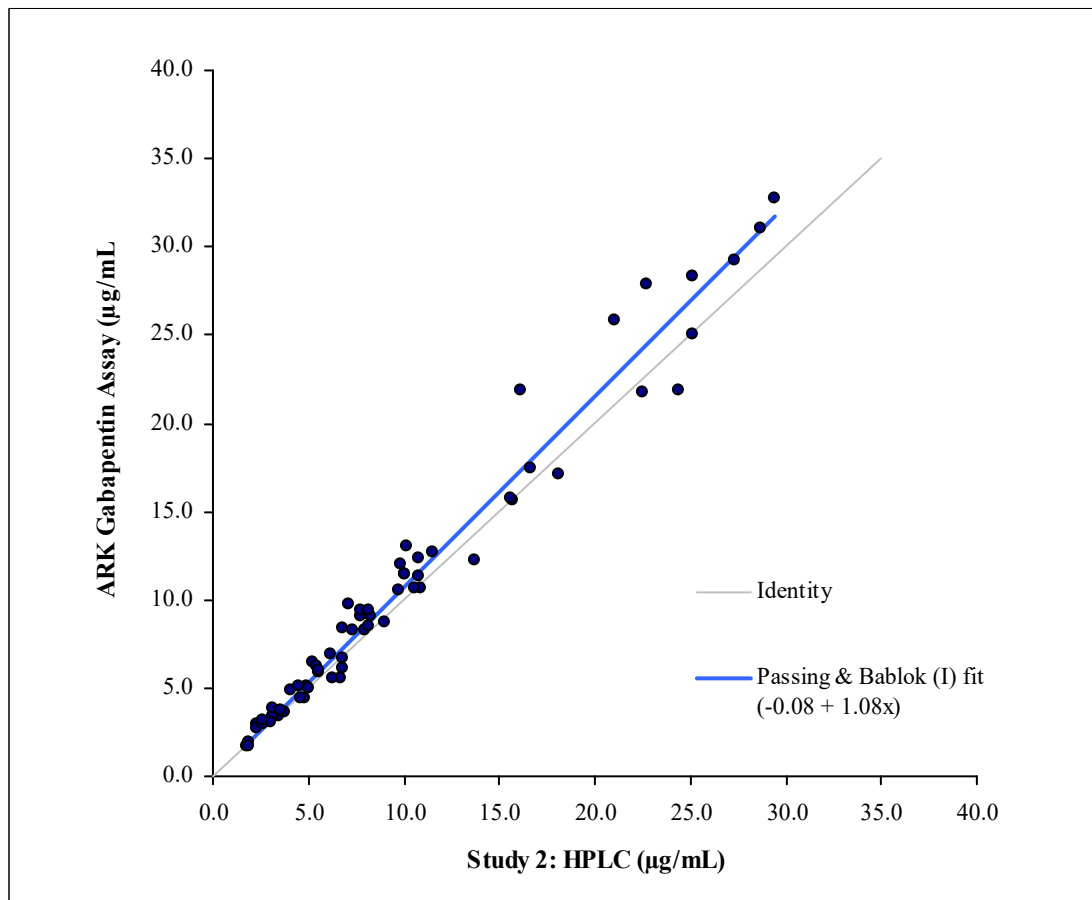
Nachylenie	0,96	(0,92 do 0,99)
Punkt przecięcia z osią y	- 0,06	(- 0,28 do 0,18)
Współczynnik korelacji (r^2)	0,96	(0,95 do 0,97)
Liczba próbek	183	



Badanie 2.

Stężenia gabapentyny uzyskane metodą HPLC wahały się od 1,8 do 29,4 µg/ml. Wartości w teście ARK gabapentin wahały się od 1,6 to 32,6 µg/ml. Wyniki analizy regresji Passing-Bablok¹⁹ dla badania przedstawiono poniżej (z 95% przedziałami ufności).

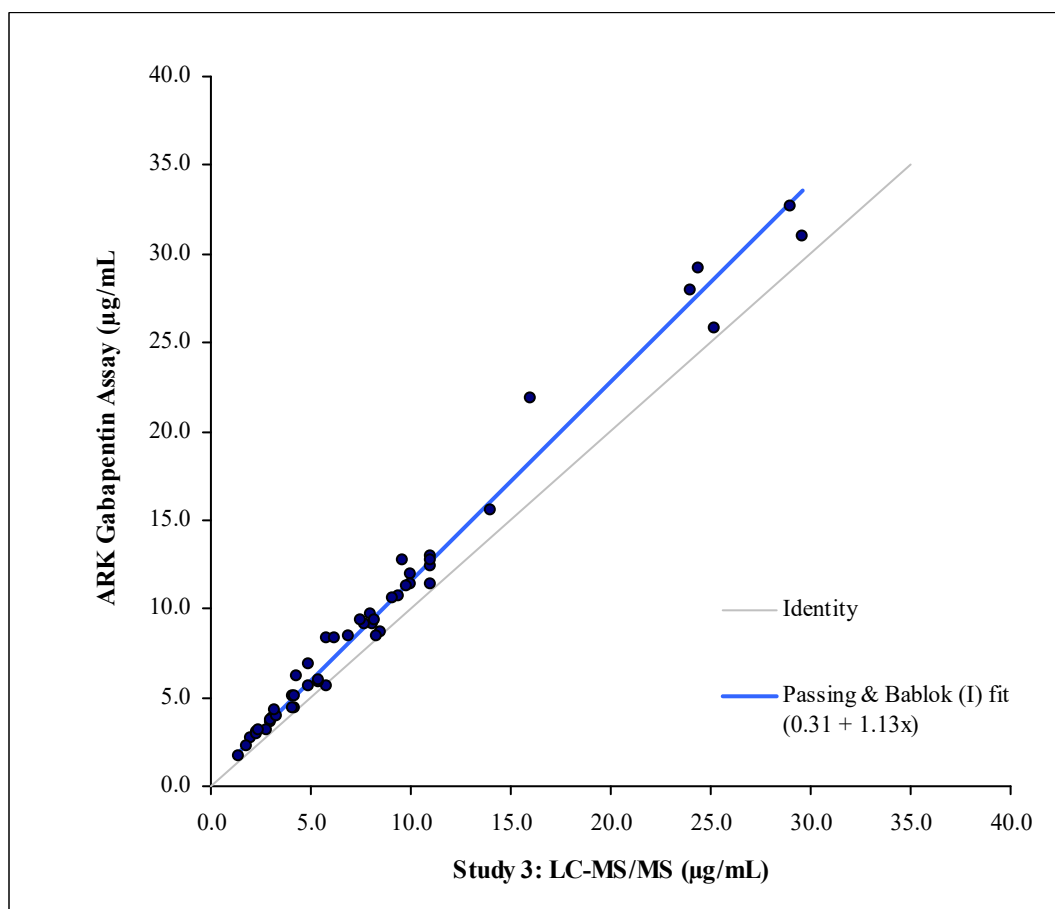
Nachylenie	1,08	(1,03 do 1,13)
Punkt przecięcia z osią y	-0,08	(- 0,35 do 0,25)
Współczynnik korelacji (r^2)	0,97	(0,95 do 0,98)
Liczba próbek	64	



Badanie 3.

Stężenia gabapentyny uzyskane metodą LC-MS/MS wahały się od 1,4 do 29,6 µg/ml. Wartości w teście ARK gabapentin wahały się od 1,6 do 32,6 µg/ml. Wyniki analizy regresji Passing-Bablok¹⁹ dla badania przedstawiono poniżej (z 95% przedziałami ufności).

Nachylenie	1,13	(1,08 do 1,17)
Punkt przecięcia z osią v	0,31	(0,06 do 0,52)
Współczynnik korelacji (r^2)	0,98	(0,97 do 0,99)
Liczba próbek	49	



Precyzja

Precyzję oznaczano w sposób opisany w Protokole CLSI/NCCLS EP5-A2. W badaniu wykorzystywano 3-poziomowe kontrole i 3 pule próbek surowicy ludzkiej zawierające gabapentynę. Każdy poziom testowano w 4 porcjach 2 razy dziennie przez 20 dni. Każdą turę w danym dniu rozdzielano odstępem co najmniej 2 godzin. Obliczano procentowy współczynnik zmienności (coefficient of variation; CV) i odchylenie standardowe (standard deviation; SD) wewnątrz tury, pomiędzy poszczególnymi dniami i razem. Wyniki przedstawiono poniżej. Kryteria akceptacji: ≤10% dla całkowitego CV.

Próbka	N	Średnia (µg/ml)	Wewnątrz serii		Pomiędzy dniami		Razem	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Kontrola ARK Gabapentin								
NISKA	160	2.5	0.08	3.3	0.10	3.9	0.14	5.6
ŚREDNIA	160	7.9	0.21	2.6	0.26	3.3	0.35	4.4
WYSOKA	160	24.6	0.48	1.9	0.65	2.7	0.88	3.6
Surowica ludzka								
NISKA	160	2.2	0.11	4.7	0.11	4.8	0.17	7.7
ŚREDNIA	160	7.3	0.58	2.4	0.25	3.4	0.33	4.6
WYSOKA	160	24.9	0.54	2.2	0.97	3.9	1.17	4.7

Substancje interferujące

Badania interferencji przeprowadzono kierując się Protokołem CLSI/NCCLSI EP7-A2. Oceniano klinicznie wysokie stężenia niższe wymienionych, potencjalnie interferujących substancji w surowicy o znanym stężeniu gabapentyny (około 2 i 20 µg/ml). Każdą próbkę badano testem ARK Gabapentin Assay jednocześnie z kontrolną próbką surowicy z gabapentyną. Pomiary stężeń gabapentyny w obecności substancji interferujących w testowanych stężeniach dały błąd ≤10%.

Substancja interferująca	Stężenie substancji interferującej	Procentowy odzysk	
		Gabapentyna 2 µg/ml	Gabapentyna 20 µg/ml
Albumina	12 g/dL	102.1	98.2
Bilirubina - sprzężona	70 mg/dL	95.2	98.3
Bilirubin - wolna	70 mg/dL	106.6	98.4
Cholesterol	623 mg/dL	101.6	98.0
Gamma-Globulina	12 g/dL	103.2	99.7
Hemoglobina	1000 mg/dL	102.5	101.6
Intralipid®	1500 mg/dL	97.0	99.2
Czynnik reumatoidalny	1100 IU/mL	97.0	97.1
Triglicerydy	1220 mg/dL	105.6	99.6
Kwas moczowy	30 mg/dL	106.6	97.9

Specyficzność

Gabapentyna jest eliminowana z krążenia układowego wyłącznie poprzez wydalanie nerkowe w postaci niezmienionej i u ludzi nie ulega znaczącemu metabolizmowi.¹ Nie są więc znane żadne metabolity, które mogłyby zakłócać oznaczenia stężeń gabapentyny.

Przebadano leki, które mogą być rutynowo stosowane jednocześnie z gabapentyną, inne leki przeciwpadaczkowe i L-aminokwasy, aby ustalić, czy związki te mogą wpływać na ilościowe oznaczenia stężeń gabapentyny przy użyciu testu ARK Gabapentin Assay. Duże stężenia tych związków dodawano do pul surowicy zawierających małe (2 µg/ml) i duże (20 µg/ml) terapeutyczne stężenia gabapentyny. Próbkę poddawano analizie a stężenia gabapentyny w próbkach zawierających leki podawane jednocześnie z gabapentyną, leki przeciwpadaczkowe lub L-aminokwasy porównywano z surowicą kontrolną.

Lek, który interferuje - Pregabalina

Pregabalinę badano w zakresie stężeń od 15 do 100 µg/ml w obecności małego (2 µg/ml) lub dużego (20 µg/ml) stężenia gabapentyny. Duże stężenia pregabaliny mogą zakłócać wynik testu, zawyżając oznaczenia gabapentyny. Opisywano, że stężenia pregabaliny w osoczu pacjentów otrzymujących tę terapię wahają się od 0,2 do 14,2 µg/ml.²⁰⁻²³ Istnieje doniesienie mówiące o nadmiernych stężeniach pregabaliny, sięgających 60 µg/ml, z jednoczesną obecnością lamotryginy u pacjenta z zatruciem.²⁴ Wyniki badania interferencji przedstawiono poniżej.

Pregabalina (µg/ml)	Procentowa reaktywność krzyżowa		Procentowy odzysk	
	Gabapentyna (2 µg/ml)	Gabapentyna (20 µg/ml)	Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentyna (2 µg/ml)
100	1.10	1.95	156.9	109.7
50	1.18	2.06	130.6	105.1
15	1.13	- 1.47	108.9	98.9

Należy zachować ostrożność interpretując wyniki testu ARK Gabapentin, jeśli pacjent otrzymuje jednocześnie pregabalinę.

Interferencja leków

Przeciwciała selektywne wobec gabapentyny nie wykazywało reakcji krzyżowej z większością innych badanych leków przeciwpadaczkowych ani innych jednocześnie podawanych leków. Interferować mogą duże stężenia pregabaliny, z uwagi na podobieństwa strukturalne z gabapentyną. Duże stężenie każdego z tych związków dodawano do zwykłej surowicy ludzkiej zawierającej znane stężenia gabapentyny (2 i 20 µg/ml) i poddawano analizie jednocześnie z analizą kontrolnej surowicy zawierającej gabapentynę. Pomiar stężeń gabapentyny w obecności leków w testowanych stężeniach dawały błąd ≤10%.

Substancja	Stężenie (µg/mL)	Procentowy odzysk	
		Gabapentyna (2 µg/mL)	Gabapentyna (20 µg/mL)
Kwas γ-aminomasłowy	100	97.8	99.2
Kwas L-2-aminomasłowy	100	98.6	99.2
Acetaminofen	200	98.7	98.1
Acetazolamid	100	99.2	98.6
Kwas acetylosalicylowy	1000	100.6	100.4
Amikacyna	100	100.2	98.7
Amitryptylina	20	98.2	97.9
Amoksapina	40	98.9	99.6

Substancja	Stężenie (µg/mL)	Procentowy odzysk	
		Gabapentyna (2 µg/mL)	Gabapentyna (20 µg/mL)
Amfoterycyna B	100	98.2	98.2
Ampicylina	100	100.8	100.0
Kwas askorbinowy	100	97.3	98.3
Baklofen	100	103.3	100.6
Bupropion	40	106.9	100.6
Kofeina	100	99.8	99.8
Karbamazepina	120	99.4	98.9
10,11-epoksyd karbamazepiny	120	98.9	98.9
10-Hydroksy karbamazepina	100	102.8	100.4
Chloramfenikol	250	101.4	96.7
Chlorpromazyna	20	103.1	100.8
Citalopram	20	102.8	100.8
Klobazam	100	96.3	108.0
Klonazepam	20	101.2	101.4
Cyklosporyna A	40	95.1	97.2
Diazepam	20	102.6	100.5
Digoksyna	80	103.0	101.8
Doksepina	20	103.9	101.2
Erytromycyna	200	97.9	98.9
Etanol	4000 (0.4%)	105.2	99.3
Etotoina	100	97.1	97.5
Etosuksymid	250	95.8	99.6
Felbamat	250	98.2	99.1
Fluoksetyna	20	103.8	101.2
Furosemid	100	95.2	98.0
Gentamycyna	100	100.0	100.4
Haloperydol	20	102.5	101.7
Heparyna	200 U/mL	94.8	96.2
Ibuprofen	500	96.5	96.9
Imipramina	20	101.2	101.1
Kanamycyna B	200	96.7	101.3
Lamotrygina	250	102.9	95.9
Lewetiracetam	400	97.4	96.0
Lidokaina	100	97.7	98.7
Linkomycyna	1000	102.4	100.4
Mefenytoina	100	100.6	99.6
Mezorydazyna	40	106.2	96.2
Metycylina	250	101.5	98.0
Naproksen	600	100.2	97.3
Neomycyna	1000	97.8	102.1
Niacyna	100	98.9	100.3

Substancja	Stężenie (µg/mL)	Procentowy odzysk	
		Gabapentyna (2 µg/mL)	Gabapentyna (20 µg/mL)
Nitrazepam	20	96.5	97.5
Nortryptylina	20	101.6	97.1
Olanzapina	20	99.9	98.5
Okskarbazepina	200	100.9	100.8
Paroksetyna	40	102.4	96.0
2-fenilo-etylo--malonamid (PEMA)	1000	105.8	98.7
Penicylina V	100	95.8	99.0
Perfenazyna	100	102.4	99.0
Fenobarbital	200	100.3	98.3
Fenytoina	200	96.9	93.6
Prymidon	100	93.0	99.1
Prokainamid	100	95.9	95.9
Prochlorperazyna	40	97.8	98.7
Ranitydyna	100	97.2	98.3
Ryfampicyna	100	95.3	102.4
Rysperydon	20	101.8	103.2
Sertralina	100	98.5	97.5
Spektynomycyna	100	98.3	102.1
Stiripentol	100	95.9	96.7
Sulfametoksazol	400	97.5	98.0
Teofilina	200	103.0	100.5
Tiorydazyna	20	102.6	102.5
Tobramycyna	100	94.6	100.3
Tiagabina	200	91.6	97.9
Topiramet	250	96.9	96.9
Trimetoprim	40	96.7	99.0
Kwas walproinowy	600	96.7	96.9
Wankomycyna	250	100.3	99.8
Wigabatryna	150	101.3	99.9
Zonisamid	400	98.6	104.1

Interferencja L-aminokwasów

Niżej wymienione L-aminokwasy w testowanych stężeniach dawały błąd < 10% podczas oznaczania gabapentyny.

Substancja	Stężenie (µg/mL)	Procentowy odzysk	
		Gabapentyna (2 µg/mL)	Gabapentyna (20 µg/mL)
L-arginina	100	96.9	104.4
L-asparagina	100	95.1	101.8
Kwas L-asparaginowy	25	93.9	102.0
L-cysteina	25	92.6	101.9
Kwas L-glutaminowy	100	95.7	101.4
L-glicyna	100	98.0	100.8
L-histydyna	100	92.2	102.5
L-izoleucyna	100	92.2	101.9
L-leucyna	100	96.3	101.5
L-metionina	25	93.3	100.9
L-feniloalanina	50	94.4	99.6
L-seryna	50	95.1	99.3
L-treonina	100	95.6	100.7
L-tyrozyna	100	93.9	99.0
L-alanina	150	98.9	97.0
L-lizyna	150	97.8	98.2
L-prolina	150	96.0	98.3
L-walina	150	97.5	97.7
L-tryptofan	150	98.0	99.1
L-glutamina	350	97.3	96.9

13 Materiały źródłowe

1. Prescribing Information for Neurontin®, April 2009. Pfizer Inc. New York, NY.
2. Wilson, E. A. et al. 1998. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Res* **29**:161–166.
3. Patsalos, P. N. et al. 2008. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**:1239 – 1276.
4. Sivenius, J. et al. 1991. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* **32**:539–542.
5. Mirza, W. U. et al. 1999. Role of gabapentin levels in the control of partial seizures. *Epilepsia* **40**(suppl 7):145.
6. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347 – 363.
7. Stewart, B. H. et al. 1993. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res* **10**:276–281.
8. Dogukan, A. et al. 2006. Gabapentin induced coma in a patient with renal failure. *Hemodial Int* **10**:168-169.
9. Butler, T. C. et al. 2003. Flumazenil and dialysis for gabapentin induced coma. *Ann Pharmacother.* **37**:74-76.
10. Holtkamp, M. et al. 2006. Gabapentin-induced severe myoclonus in a patient with impaired renal function. *J Neurol* **253**:382- 383.
11. Bookwalter, T. and Gitlin M. 2005. Gabapentin-induced neurologic toxicities. *Pharmacotherapy* **25**:1817-1 819.
12. Zhang, C. et al. 2005. Gabapentin induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia* **46**:156-158.
13. Pierce, D. A. et al. 2008. A Probable Case of Gabapentin-Related Reversible Hearing Loss in a Patient with Acute Renal Failure. *Clinical Therapeutics* **30**:1681-1684.
14. Hung, T-Y. et al. 2008. Gabapentin toxicity: an important cause of altered consciousness in patients with uraemia. *Emerg Med J* **25**:178–179.
15. Miller, A. and Price G. 2009. Gabapentin Toxicity in Renal Failure: The Importance of Dose Adjustment. *Pain Medicine* **10**:190-192.

16. Bilgir O, et al. 2009. Gabapentin-Induced Rhabdomyolysis in a Patient with Diabetic Neuropathy. *Inter Med* **48**:1085-1087
17. Zand, L. et al. 2010. Gabapentin Toxicity in Patients with Chronic Kidney Disease: A Preventable Cause of Morbidity. *The American Journal of Medicine* **123**:367-373.
18. Armijo JA, et al. 2004. Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio: A preliminary multivariate analysis. *Ther Drug Monit.* **26**:633-637.
19. Bablok, W. et al. 1988. 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* **26**:783 – 790.
20. French, J. A. et al. 2003. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* **60**: 1631–1637.
21. Arroyo, S. et al. 2004. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* **45**:20–27.
22. Berry, D. and Millington, C. 2005. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC. *Ther Drug Monit* **27**:451-456.
23. May, T. W. et al. 2007. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: The influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* **29**:789-794.
24. Braga, A. J. and Chidley, K. 2007. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* **62**: 524 – 527.

14 Znaki towarowe

ARKTM jest znakiem towarowym **ARK** Diagnostics, Inc.
Inne marki lub nazwy wyrobów są znakami towarowymi odpowiednich właścicieli.

Patent USA nr 8,828,665.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Sprawdzono: Kwiecień 2023
1600-0182-00 Rewizja 05