

APPENDIX

APPENDIX A

Therapeutic Drug Monitoring Request งานเภสัชกรรมคลินิก (Tel. 4205)	No of analysis HN..... AN.....
	Name Ward.....
	Sex Age Wt
	Dx
1. ยาที่ต้องการตรวจ	ตัวอย่างที่ส่งตรวจ () เลือด 3-5 ml
2. สื่อผลการผล () ทันทิ () ปกติ	วันที่เก็บ เวลา น.
3. สาเหตุที่ส่งตรวจเนื่องจากสงสัย () Toxicity () Compliance () Subtherapeutic () Other	เวลาที่ใช้ยาครั้งสุดท้าย
4. อาการทางคลินิกที่สำคัญ	ช่วงห่างการใช้ยา () q hr วันที่เริ่มให้ยา เวลา น. วิธีให้ยา () po () im () iv () sc () iv infusion เริ่มเวลา น. ถึง น.
5. ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย พยาบาลผู้เจาะเลือด
ชื่อแพทย์ / ผู้ส่งตรวจ Tel	กรุณากรอกส่วนนี้ให้ครบเพื่อประโยชน์ของผู้ป่วย

โปรดปฏิบัติตามคำแนะนำในการเก็บตัวอย่าง ด้านหลังด้วย

คำแนะนำในการเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจ

1. การเก็บเลือดทุกครั้งไม่ต้องใช้ anticoagulant ปริมาณเลือดที่เก็บแต่ละครั้งไม่ควรต่ำกว่า 2 - 3 ml
2. ต้องระวังอย่าให้เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) เป็นอันขาด เพราะจะรบกวนผลการวิเคราะห์ได้มาก
3. ควรเริ่มเก็บตัวอย่างเลือดหลังระดับยาเข้าสู่ steady state แล้ว (นานประมาณ 4 - 5 half life)
4. การเก็บเลือดควรกระทำก่อนใช้ยาครั้งถัดไป (trough sample) เว้นแต่กรณีสงสัยเกิด over dose หรือพิษจากยาเกินขนาดจึงเก็บขณะที่ผู้ป่วยแสดงอาการพิษจากยา หรืออาจเก็บ peak sample ด้วยก็ได้

Theophylline oral - sustained release → peak 4 - 6 hrs post dose

- rapid release (Aminop) → peak 1 - 2 hrs post dose

Digoxin iv peak > 4 - 6 hrs post dose

oral peak > 6 - 8 hrs post dose

Phenytoin absorption rate ~ 50 mg / min

Phenobarbital oral 0.5 - 4 hrs post dose

Therapeutic Drug Monitoring Report

**Therapeutic Drug Monitoring Unit : Department of Pharmacy
Maharaj Nakornsrihammarat Hospital**

Patient's information

Request by

Patient's name HN.....AN.....

Age(yr/mo).....Sex : F M Weight(kg).....Height(cm/in).....

Concurrent illness : () CHF () Renal impairment () Liver disease () Smoking () Edema ().....

Diagnosis/complications

Laboratory findings :

Concurrent drugs :

Date	BUN	SCr	serumK	

1	4
2	5
3	6

Reason for TDM : () Therapeutic confirmation () Suspected toxicity
() Inadequate response () Other.....

Drug level requested Date started Dose/Frequency/Route

..... Date/time last dose Dose/Frequency/Route

Time sampling Result Therapeutic range

Assessments : (expected level =)

Pharmacokinetic parameters : clearance , volume of distribution , t1/2

Interpretations and recommendations :

Pharmacist (For more informations , please contact tel. 4208.)

නාමයෙන්.

Theophylline Drug Monitoring record form

Department of Pharmacy Maharaj Nakomsrithammarat hospital

Name AN HN Age.....years
 Ht cms. wtkgs. Primary diagnosis allergy
 Chief complaint (CC).....

Present illness.....

Past medical history (three months before admission).....

Smoking history

Never smoking

Stop smoking

Number/day

Last time

Discontinued smoking before blood sample collection

Smoking

Number/day

Last time

Discontinued smoking before blood sample collection

Diagnosis which treat with theophylline

COPD

Asthma

Allergic rhinitis

other

Concomittent disease or disorder together with Respiratory Disorder

Acute Pulmonary

CHF

Liver dysfunction

viral illness

Fever

Others

Concomittent drug of Respiratory disorder

Anticholinergic drugs

Beta-adrenergic Agonists

Corticosteroid

Other factors affecting theophylline elimination

Date of Sample collection time

Theophylline last dose before sample collection (Date/ time/ dose).....

Theophylline dosage program

Actual weight =kgs.

IBW M : 50 kgs + 2.3 (Ht.(in)-60) =kgs.

F : 45.5 kgs + 2.3 (Ht.(in)-60) =kgs.

DW = IBW + 0.4(AW -IBW) =kgs.

1. Calculate Cl = 0.04 l/kg/hr.(IBW) (factor) if AW/IBW > 1.2 , IBW is used

Cl = 0.04 * IBW * factor =l/kg/hr

Factor effecting Cl			
Smoking	1.6	Erythromycin	0.8
CHF	0.4	Propanolol	0.75
Geriatrics(>60 yrs.)	0.7	Cabamazepine	1.5
Allopurinol	0.8	Phenobarbital	1.3
Cimetidine	0.6	Phenytoin	1.6
Ciprofloxacin	0.7	Rifampicin	1.3

2. Calculate Vd = (0.5 l/kg.) (wt.) (factor) if AW/IBW >1.2 , DW is used

Vd = (.....L/kg) (.....kg) ()

=L

3. Calculate Ke , t_{1/2}

Ke = Cl/Vd=L/hr.

t_{1/2} = 0.693/Ke =hr.

4. Calculate expected theophylline level

F = 1 , S = 1 (theophylline)

continuous input or infusion

C_{ps} = SFD / T Cl =mcg/ml

MD = C_{ps} Cl T / SF =mcg/ml

Theophylline dose =mg/day

expected theophylline level =mcg/ml

measure level =mcg/ml

Clinical Pharmacy Service, Pharmacy Department, Maharaj Nakornsrihummaraj Hospital

rd Bed Dr. Admit / /
 tent Sex () F () M HN. AN.
 t Wt Kg. Ht cm. Code D/C / /
 tress

 H:

 rgies :
 s' PTA :






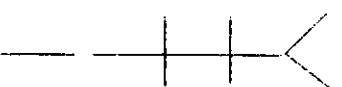

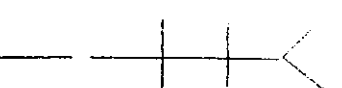
FM-121-106

Patient problems and action taken

No	Drug related problem	Date	Action taken	Date	Result
	Describe				

- | | | |
|--|----------------------------------|---------------------------------|
| 1 = Untreated indication | 2 = Inappropriate drug selection | 3 = Subtherapeutic treatment |
| 4 = Failure to receive prescribed drug | 5 = Overdosage | 6 = Adverse drug reaction |
| 7 = Drug interactions | 8 = Drug use without indication | 9 = Duplication of drug therapy |
| 10 = Others | | |

Clinical Pharmacy Service, Pharmacy Department, Maharaj Nakornsrihummaraj Hospital

Daily note	List	Continuous Meds	Start	Stop	One day Meds	Date
VS: T.....P..... RR.....BP.....   CrCl =ml/min						
VS: T.....P..... RR.....BP.....   CrCl =ml/min						
VS: T.....P..... RR.....BP.....   CrCl =ml/min						
VS: T.....P..... RR.....BP.....   CrCl =ml/min						

An ADR Probability Scale of Naranjo

	Yes	No	Don't know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction ?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered ?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered ?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered ?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction ?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given ?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentration known to be toxic ?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose increased or less severe the dose was decreased ?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure ?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence ?	+1	0	0	



TEST METHODOLOGY for the aca® discrete clinical analyzer

THEO THEOPHYLLINE

INTENDED USE:

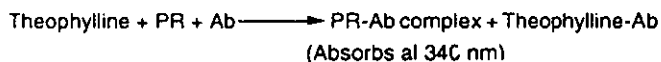
The THEO pack is used in the Du Pont aca® discrete clinical analyzer to quantitatively measure theophylline in serum and plasma.

SUMMARY:

The Theophylline (THEO) method is based on a particle-enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (PETINIA) adapted to the aca® analyzer. A split sample comparison between the THEO method and an HPLC procedure showed good correlation (see SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS).

PRINCIPLES OF PROCEDURE:

The THEO method uses a single-pack rate technique to measure theophylline. The THEO pack contains a particle reagent (PR) which is a latex particle with theophylline linked to the surface. Aggregates of these particles are formed when a theophylline specific monoclonal antibody (Ab) is introduced. Theophylline present in a sample competes with the particles for the antibody, thereby decreasing the rate of aggregation. Hence the rate of aggregation is inversely proportional to the concentration of theophylline in the sample. The rate of aggregation is measured turbidimetrically at 340 nm. The concentration is determined by means of a previously prepared lot-specific calibration curve or mathematical function.



REAGENTS:

Compartment ^a	Form	Ingredient	Quantity ^{b,c}	Source
#1	Liquid	Particle Reagent Microbial Inhibitor Ethylene Glycol	0.05 mL	
#2	Tablet	Polyethylene Glycol Denaturing Agent	0.13 g	
#3	Liquid	Surfactant Microbial Inhibitor	0.05 mL	
#5, #6, #7 ^d	Liquid	Monoclonal Theophylline Antibody Microbial Inhibitor	0.05 mL	Mouse

- Compartment numbers are 1-7, with compartment #7 located closest to pack fill position #2.
- Nominal value at manufacture.
- The antibody and conjugate are a matched pair, sufficient for one test. The antibody titer and particle reagent quantities may vary from lot to lot.
- The number of compartments containing antibody may vary depending on the antibody titer.

PRECAUTIONS:

USED PACKS CONTAIN HUMAN BODY FLUIDS; HANDLE WITH APPROPRIATE CARE TO AVOID SKIN CONTACT OR INGESTION.

FOR IN VITRO DIAGNOSTIC USE

MIXING & DILUTING:

Mixing and diluting are automatically performed by the aca® analyzer. The sample cup must contain sufficient quantity to accommodate the sample volume plus the "dead volume"; precise cup filling is not required.

Sample Cup Volumes (μL)

Analyzer	Standard		Microsystem	
	Total	Dead	Total	Dead
II, III	3000	120	500	10
IV, SX	3000	120	500	30
V	3000	90	500	10

STORAGE OF UNPROCESSED PACKS:

Store at 2-8°C. Do not freeze. Do not expose unprocessed packs to temperatures above 35°C or to direct sunlight.

EXPIRATION:

Refer to EXPIRATION DATE on the tray label.

SPECIMEN COLLECTION:

Normal procedures for collecting and storing serum and plasma may be used for samples to be analyzed by the THEO method.¹

KNOWN INTERFERING SUBSTANCES

- The following substances do not interfere with the THEO method when present in the amounts indicated, which approximate maximum physiological concentrations. Systematic inaccuracies (bias) due to these substances are less than 1.0 µg/mL [5 µmol/L]* at theophylline concentrations of 10.0 µg/mL [56 µmol/L].

Substances	Concentration	
Caffeine	30 µg/mL	[154.0 µmol/L]
Theobromine	10 µg/mL	[55.5 µmol/L]
p-Xanthine	10 µg/mL	[56.8 µmol/L]
3-Methyl-Xanthine	10 µg/mL	[60.2 µmol/L]
1-Methyluric Acid	10 µg/mL	[54.5 µmol/L]
8-Chlorotheophylline	20 µg/mL	[93.0 µmol/L]

- A theophylline metabolite, 1,3-dimethyl uric acid is usually undetectable in samples from patients receiving theophylline. However, it can reach detectable levels in uremic patients. Theophylline values will be increased by 1.3 µg/mL [7.2 µmol/L] in the presence of 10 µg/mL [51.0 µmol/L] of 1,3-dimethyl uric acid.
- A rarely occurring protein greater than 40,000 daltons causes atypical rapid clumping of the latex particles. This in turn may lead to false elevation of the THEO result above 40 µg/mL [222 µmol/L].

To confirm suspect specimens, do not dilute. Repeat the analysis as follows:

- Remove the test pack from the reaction chamber after it passes through Breaker Mixer 1. A flocculation or large clumping will be observed if the interferent is present. Normally one should observe an almost transparent suspension of the reagent.
 - Repeat analysis by an alternate method.
- Lipemia (as triglyceride) levels less than 600 mg/dL [6.8 mmol/L] affect the THEO result by less than 2 µg/mL [11 µmol/L] at theophylline concentrations of 20 µg/mL [111 µmol/L]. Gross lipemia (as triglyceride) greater than 3500 mg/dL [39.9 mmol/L] was shown to double the theophylline result at all levels.
 - Bilirubin levels less than 30 mg/dL [513 µmol/L] and hemoglobin (monomer) levels less than 600 mg/dL [0.4 mmol/L] do not affect this theophylline method.

- At concentrations normally found in blood collection tubes, EDTA increases values of theophylline by 1.5 µg/mL [64 µmol/L]; heparin does not interfere.³
- Each laboratory should determine the acceptability of its own blood collection tubes and serum separation products. Variations in these products may exist between manufacturers and, at times, from lot to lot.

e. Système International d'Unités are in brackets.

PROCEDURE:

TEST MATERIALS

Item	II, III	IV, SX	V
	Du Pont Cat. #	Du Pont Cat. #	Du Pont Cat. #
aca* THEO Analytical Test Pack, Graph Paper (GR SM)f	705464.901	705464.901	705464.901
Sample Kit or Micro Sample System Kit and Micro Sample System Holder	701989.901 702694.901	710642.901 710356.901	713647.901 NA
Dylux* Photosensitive Printer Paper	702785.000	NA	NA
Thermal Printer Paper	700036.000	NA	NA
Phosphate Diluent	NA	710639.901	713645.901
Cell Wash Solution	704211.901	710617.901	710617.901
	701864.901	701864.901	701864.901

- f. Graph paper is packaged in each carton. Each sheet of graph paper and each carton label has the letter code "GR SM" and the pack lot number. For proper calibration, the lot number on the graph paper must match that on the carton label, and the graph paper must contain the letters "GR SM."

TEST STEPS

The operator need only load the sample kit and appropriate test pack(s) into a properly prepared aca* discrete clinical analyzer. It automatically advances the pack(s) through the test steps and prints a result(s). See the Instrument Manual for details of mechanical travel of the test pack(s).

Preset Theophylline (THEO) Test Conditions

- Sample Size: 40 μ L
- Diluent: Phosphate Diluent
- Temperature: 37.0 \pm 0.1 $^{\circ}$ C
- Reaction Period: 29 seconds
- Type of Measurement: Rate
- Measurement Period: 17.07 seconds
- Wavelength: 340 nm
- Units: μ g/mL [μ mol/L]

CALIBRATION

The general calibration procedure is described in the Calibration/Verification chapter of the Manual. Refer to it for calibration instructions.

The following information should be considered when calibrating the THEO method:

- Assay Range: 2.0-40.0 μ g/mL [11-222 μ mol/L]
- Reference Material: Secondary serum-based calibrator such as Du Pont aca $\text{\textcircled{R}}$ Theophylline Calibrator. (Cat. #790599901)^g
- Suggested Calibration Levels: 2, 10, 40 μ g/mL [11, 56, 222 μ mol/L]
- Calibration Scheme: 3 levels 3 packs per level
- Frequency: Each new pack lot. Every 3 months for any one pack lot.
- For results in S.I. Units [μ mol/L], multiply C_3 (see graph paper) by the conversion factor of 5.55. Enter the recalculated C_3 .

g. If the aca $\text{\textcircled{R}}$ Theophylline Calibrator is used, prepare according to instructions on the calibrator insert sheet.

PRESET THEOPHYLLINE (THEO) TEST CONDITIONS

Item	aca $\text{\textcircled{R}}$ II analyzer	aca $\text{\textcircled{R}}$ III, IV, SX, V analyzers
Count by	One (1)	NA
Decimal Point Location	0000. mA/min	0.0 μ g/mL (00. μ mol/L)
Assigned Starting Point or Offset C_0	0000.	Specific for pack lot ^h
Scale Factor or Assigned Linear Term C_1	0.3515 (mA/min)/count	Specific for pack lot ^h
Assigned Logit Function Terms C_2, C_3, C_4	NA	Specific for pack lot ^h

h. See heading of graph paper packaged in pack cartons.

CALIBRATION**aca $\text{\textcircled{R}}$ II analyzer**

Run the calibration material. Construct a calibration curve on the graph paper provided. Adjustment of the starting point and scale factor is not required.

aca $\text{\textcircled{R}}$ III, IV, SX and V analyzers

Enter the theoretical constants for the logit function[†] given on the top of the graph paper packaged with the lot. Adjustment of the OFFSET, (C_0) and LINEAR TERM, (C_1) may be required.

[†] Logit function:

$$\text{CONC} = C_3 \left[\left(\frac{C_1}{\text{mA} - C_0} - 1 \right)^{1/C_2} - C_4 \right]$$

Lot-to-lot differences in Phosphate Diluent may necessitate recalibration within the THEO pack lot in use. Whenever Phosphate Diluent lots are changed, the following special procedure must be followed to prevent cross-contamination and to assure that the THEO method remains in control.

PROCEDURE:

1. Remove the old diluent container from position #3.
2. **aca[®] II, III discrete clinical analyzers**
 - Drain the contents of the corrugated tubing into the #3 debubbler glass by raising the tubing and pressing the valve button above the debubbler.
 - Remove the debubbler glass and drain the Phosphate Diluent into the old diluent container.
 - Install the debubbler glass.**aca[®] IV, SX and V analyzers**
 - Reset the old diluent container on the edge of the diluent shelf.
 - Unscrew the cap and drain the diluent from the straw into the old diluent container.
 - Pull the old container out and down to remove it.
3. **aca[®] II, III analyzers**
 - Attach the corrugated tubing to the new diluent container and place the container in position #3 on the diluent shelf.**aca[®] IV, SX and V analyzers**
 - Bring the new diluent container up, attach the straw and cap assembly and place the container in position #3. Make sure the diluent tubing is not pinched.
4. **aca[®] II, III analyzers**
 - Press the valve button again and allow the debubbler glass to fill to 1/3 full. Release the button. Place the Phosphate Diluent container on the lid of the temperature chamber. Remove the debubbler glass and rinse its upper surfaces with the diluent contained. Drain this into the old diluent container, install the debubbler glass, and place the new diluent container on the diluent shelf.
 - Repeat.
5. **aca[®] II, III analyzers**
 - Refill the debubbler glass to 1/2 full.
 - Activate the diluent flush switch for Diluent #3 a total of five (5) times (15 mL). This will purge the lines of old diluent. (Use the PUMP FLUSH routine of aca[®] III analyzer for fifteen (15) 1-mL flushes of Diluent #3.)**aca[®] IV, SX and V analyzers**
 - Use the CYCLE FLUIDS routine on the aca[®] analyzer. Select Diluent #3 and press YES. Allow the Diluent to flush five times by pressing YES each time.
6. Empty the old diluent container into a frequently used drain and flush with copious amounts of water.

7. Test your quality control material at 2 levels. If the test results are within the acceptable range, no further work is required. If the test results are outside the acceptable range, calibrate the method according to the standard procedure described in the aca[®] Instrument Instruction Manual.

QUALITY CONTROL

Two types of quality control procedures are recommended:

- **General Instrument Check.** Refer to the Filter Balance/Monitor Procedure and the Absorbance Test Method described in the Instrument Manual. Refer also to the ABS Test Methodology literature.
- **Theophylline Method Check.** At least once daily run a THEO test on a solution of known theophylline concentration other than that used to calibrate the THEO method. For further details, review the Quality Assurance Section of the Chemistry Manual. The result obtained should fall within acceptable limits defined by the day-to-day variability of the system as measured in the user's laboratory. (See SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS for guidance.) If the result falls outside the laboratory's acceptable limits, follow the procedure outlined in the Chemistry Troubleshooting Section of the Chemistry Manual.

A possible system malfunction is indicated when analysis of a sample with five consecutive test packs gives the following results:

LEVEL	aca [®] Analyzers	
	II	III, IV, SX, V
	SD mA/min	SD µg/mL [µmol/L]
10.0 µg/mL [56 µmol/L]	> 4.7	> 0.6 [3]
21.0 µg/mL [117 µmol/L]	> 2.7	> 1.1 [6]

Refer to the procedure outlined in the Troubleshooting Section of the Chemistry Manual.

RESULTS:**aca[®] II analyzer**

For each THEO test run, the printout will be **GR SM** followed by results in milliabsorbance units per minute (mA/min). Determine the theophylline concentration from the calibration curve constructed according to the instruction in the Calibration/Verification Chapter Immunoassay paragraph of the instrument manual.

j. The calibration curve must be constructed on the correct graph paper. THE OPERATOR MUST VERIFY THAT THE CORRECT GRAPH PAPER IS BEING USED. Each sheet of graph paper has the letter code GR SM and the pack lot number. The letter code and lot number on the graph paper must match that on the carton label, and the entry for "DATE PLOTTED" must be within the previous 3 months.

aca® III, IV, SX and V analyzers

The aca® analyzer automatically calculates and prints the concentration of theophylline in µg/mL [µmol/L] using the logit function.

LIMITATION OF PROCEDURE:

Results > 40 µg/mL [222 µmol/L]

- Dilute with theophylline-free serum or plasma or with Du Pont Purified Water. Reassay. Correct for dilution before reporting.

Results <2.0 µg/mL [11 µmol/L]

- Report as "less than 2.0 µg/mL [11 µmol/L]" instead of numerical value.

The aca® III analyzer can be programmed to report results in mA/17.07 sec by changing CALCULATION TYPE in the REPORT category of memory to CODE 0-mA units.

The aca® IV, SX and V analyzers can be programmed to report results in mA/17.07 sec by selecting routine 71, Option 1.

The reporting system contains error messages to warn the operator of specific malfunctions. Any report slip containing a letter code or word immediately following the numerical value should not be reported. Refer to the Manual for the definition of error codes.

THERAPEUTIC RANGE:

Therapeutic theophylline concentrations vary significantly depending on the individual. A range of 10-20 µg/mL [56-111 µmol/L] includes effective serum concentrations for many patients; however, some individuals are best treated at concentrations outside this range. Concentrations greater than 20 µg/mL [111 µmol/L] are often associated with toxic symptoms.⁴

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS:^k

REPRODUCIBILITY^l

Material	Mean	Standard Deviation (% CV)	
		Within-Run	Between-Day
SeraChem [*]			
Level 1	8.2 µg/mL	0.18 (2.2)	0.27 (3.3)
	[45.5 µmol/L]	[1.0]	[1.5]
	128.5 mA/min.	2.2 (1.7)	3.1 (2.4)
Level 2	27.1 µg/mL	0.53 (1.9)	0.60 (2.2)
	[150.4 µmol/L]	[2.9]	[3.3]
	35.9 mA/min.	0.8 (2.4)	1.1 (3.1)
Pool (serum)			
Level 1	7.9 µg/mL	0.21 (2.6)	0.30 (3.8)
	[43.7 µmol/L]	[1.1]	[1.6]
	132.4 mA/min.	1.4 (1.1)	3.6 (2.7)
Level 2	21.0 µg/mL	0.32 (1.5)	0.48 (2.3)
	[116.6 µmol/L]	[1.6]	[2.4]
	49.8 mA/min.	1.0 (1.9)	1.4 (2.9)

SeraChem^{*} is a registered trademark of Fisher Diagnostics, Orangeburg, NY.

k. ALL SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS tests were run after normal recommended equipment quality control checks were performed (see Instrument Manual).

l. Specimens at each level were analyzed in duplicate for twenty days. The within-run and between-day standard deviations were calculated by the analysis of variance method.

CORRELATION:

REGRESSION STATISTICS^m

Comparative Method	Slope	Intercept	Correlation Coefficient	N
HPLC Homogeneous Enzyme Immunoassay (EMIT [*])	0.992	+0.07 µg/mL	0.994	117
	0.961	+0.03 µg/mL	0.988	117

EMIT^{*} is a registered trademark of Syva/ a Syntex Company, Palo Alto, CA 94303.

m. Model equation for regression statistics is: [results of aca® analyzer] = slope x [comparative method results] + intercept.

ASSAY RANGE"

2.0-40.0 µg/mL [11-222 µmol/L]

n. See REPRODUCIBILITY for method performance within the assay range.

ANALYTICAL SPECIFICITY

See KNOWN INTERFERING SUBSTANCES section.

BIBLIOGRAPHY:

1. Tietz NW. Textbook of clinical chemistry, W B Saunders Co., Philadelphia, PA, 1986;478-488.
2. Supplementary information pertaining to the effects of various drugs and patient conditions on *in vivo* or *in vitro* diagnostic levels can be found in "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests," Clinical Chemistry, 1975:21(5), and Effects of Disease on Clinical Laboratory Test," Clinical Chemistry 1980:26 (4) ID-476D.
3. Ryder K, Glick MR, Ophelm KE, Hood L, Rouillet A, Bienvu J. Ou, CN, "An Evaluation of the Theophylline Method and Calibrator for the aCa" discrete clinical analyzer," Du Pont Company, Wilmington, DE (September 1983).
4. Jacobs M, Senior R, Kessler G. Clinical experience with Theophylline relationships between dosage, serum concentration and toxicity, J Am Med Assoc 1976;235,1983-1986.



DuPont Company • Wilmington, DE 19398 • USA

aca[®] IV
and
aca[®] SX

discrete clinical analyzer

METHOD
PARAMETERS

METHOD THEO
NUMBER 38

PARAMETER	ENTRY		PARAMETER	ENTRY	
	CONVENTIONAL	S.I.		CONVENTIONAL	S.I.
C ₀	See coefficients on graph paper packaged in each carton for lot-specific terms.*		R ₅	27	27
C ₁			R ₆	51	51
C ₂			R ₇	27	27
C ₃			S ₁	3	3
C ₄			5.0 E-1	5.0 E-1	S ₂
P ₁	1	0	S ₃	0	0
P ₂	6	10	S ₄	3	03
P ₃	40	40	S ₅	3	03
P ₄	2	11	S ₆	40	0040
P ₅	40	222	S ₇	3	3
P ₆	10	56	T ₁	0	0
P ₇	20	111	T ₂	0	0
Q ₁	3	3	T ₃	0	0
Q ₂	0	0	M ₁	20	20
Q ₃	1	1	M ₂	8	08
Q ₄	1750	1750	M ₃	5	05
Q ₅	4960	4960	M ₄	15	15
Q ₆	0	0	M ₅	0	0
Q ₇	0	0	M ₆	0	0
R ₁	0	0	W ₀	0	0
R ₂	0	0	W ₁	000	000
R ₃	0	0	W ₂	000	000
R ₄	1	1			

*To convert coefficients to S.I. units, multiply C₃ by conversion factor 5.55.



DuPont Company • Wilmington, DE 19898 • USA

THEO 38

THEOPHYLLINE

The chart below summarizes features of this method. For complete information, consult the appropriate section(s) of the **Theophylline** Test Methodology.

Units	Sample Volume	Therapeutic Range	Assay Range	
µg/mL	40 µl	10.0-20.0 µg/mL	2.0-40.0 µg/mL	
Known Interfering Substances			Action Limits S.D. for 5 Packs	
1,3-Dimethyl Uric Acid			<u>Level</u>	<u>S.D.</u>
			10.0 µg/mL	0.6
			21.0 µg/mL	1.1
Acceptable Specimens	Special Collection Procedures	Special Instructions		
Serum Plasma				

S.I. UNITS

Units	Sample Volume	Therapeutic Range	Assay Range	
µmol/L	40 µL	56-111 µmol/L	11-222 µmol/L	
Known Interfering Substances			Action Limits S.D. for 5 Packs	
1,3-Dimethyl Uric Acid			<u>Level</u>	<u>S.D.</u>
			56 µmol/L	3
			117 µmol/L	6

APPENDIX I

Co-disease of the patients between the control group and the study group

Disease	Control (n=36)	Study (n=36)
Atrial fibrillation	2	2
CHF	3	2
Ischemic heart disease	1	-
Hypertension	1	1
Valvular disease	-	1
Benign prostratic hypertrophy	1	-
Acute bronchitis	1	1
Infected bronchiectasis	-	1
Pneumothorax	1	-
Tuberculosis	1	3
Pleural effusion	1	1
Pneumonia	1	3
Diabetes mellitus	2	1
Angiosarcoma	-	1
Peptic ulcer	1	1
Status epilepticus	1	-
More than 1 co-disease	3	5
No co-disease	16	16

APPENDIX I

ใบเชิญเชิญเข้าร่วมโครงการ

การทำนายขนาด Theophylline ในผู้ป่วยที่มีโรคและใช้ยาอื่นที่มีผลต่อพารามิเตอร์

ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหाराชา นครศรีธรรมราช

เรียน ท่านผู้อ่านที่นับถือ

ดิฉัน ภญ. สุเพ็ญพร อักษรวงศ์ ขอเล่าถึงโครงการที่กำลังทำอยู่และขอเชิญชวน

ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้

เนื่องจากยา ซีโอฟิลลีน ซึ่งใช้รักษาภาวะหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังและหอบหืดเรื้อรัง

เป็นยาที่มีค่าระดับยาในเลือดที่ให้ผลในการรักษากับระดับยาในเลือดที่เป็นพิษใกล้เคียงกันมาก ดังนั้น

การใช้ยาดังนี้มีโอกาสที่จะเกิดพิษจากยาได้ง่าย ซึ่งแนวทางหนึ่งในการป้องกันอาการพิษจาก

ยา ซีโอฟิลลีน คือการตรวจวัดระดับยาในเลือด

อาการพิษจากยา ซีโอฟิลลีน มีตั้งแต่ รุนแรงน้อย ปานกลาง จนถึงมาก ได้แก่

อาการชัก การวัดระดับยาในเลือดจะช่วยในการปรับขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับท่านได้ ซึ่งช่วย

เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดโอกาสในการเกิดพิษจากยา ดังนั้นจึงอยากเชิญชวนท่านเข้า

ร่วมโครงการ

เมื่อท่านเข้าร่วมโครงการ ท่านจะได้รับการตรวจวัดระดับยา ซีโอฟิลลีนในเลือด

โดยการเจาะเลือดปริมาณ 3-5 มิลลิลิตร จำนวน 1-2 ครั้ง โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ เมื่อทราบระดับ

ยา ซีโอฟิลลีนในเลือดของท่าน เภสัชกรจะแจ้งให้ท่านทราบและ หากระดับยาในเลือดของท่านอยู่

ในช่วงไม่ได้ผลในการรักษา หรือในช่วงที่เป็นพิษ เภสัชกรจะทำการคำนวณขนาดยาและ เสนอ

แพทย์เพื่อปรับขนาดยาที่เหมาะสม สำหรับท่าน พร้อมติดตาม ผลการรักษาและ อาการอันไม่พึง

ประสงค์จากการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้น และผู้วิจัยยินดีที่จะรับผิดชอบในกรณีที่เกิดข้อผิดพลาดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ไม่ว่าท่านจะเข้าร่วมโครงการนี้หรือไม่ ท่านยังมีสิทธิได้รับการรักษาที่ดีเช่นผู้ป่วยคนอื่นๆ และถ้าท่านจะถอนตัวออกจากการศึกษาเมื่อใดก็สามารถกระทำได้อย่างอิสระ ถ้าท่านมีคำถามใดๆ โปรดซักถามผู้กระทำการวิจัยได้ทุกวัน จันทร์-ศุกร์ ในเวลา 8.30-16.30 น.

ขอบคุณอย่างสูง

เกศจักรหญิงสุเพ็ญพร อักษรวงศ์

กลุ่มงานเภสัชกรรม

โรงพยาบาลมหाराชนครศรีธรรมราช

ใบสมัครใจเข้าร่วมโครงการ

ชื่อโครงการ การทำนายขนาด ซีไอฟิลลิน ในผู้ป่วยที่มีโรคและใช้ยาอื่นที่มีผลต่อพารามิเตอร์
ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

ข้าพเจ้า.....(นามสกุล).....

สมัครใจให้เจาะเลือดในปริมาณ 3-5 มิลลิลิตร จำนวน 1-2 ครั้ง ตามวิธีการที่
ภญ. สุเพ็ญพร อักษรวงศ์ ได้อธิบายให้ข้าพเจ้าทราบ (ดังใบเชิญเชิญเข้าร่วม โครงการวิจัยที่แนบมานี้)

หากข้าพเจ้ามีข้อสงสัยเกี่ยวกับการเข้าร่วมวิจัย ข้าพเจ้ามีสิทธิซักถามได้ หากการกระทำ
และคำชี้แจงของผู้วิจัยยังไม่เป็นที่เข้าใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิแจ้งต่อประธานอนุกรรมการจริยธรรม
(คณะบดีคณะแพทยศาสตร์ โทร (074) 212902 ต่อ1100) หรือ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาราช
นครศรีธรรมราช โทร (075) 340250 ได้ และหากข้าพเจ้าไม่พอใจในการเข้าร่วมวิจัย ข้าพเจ้ามีสิทธิ
ปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัยโดยวิธีนี้ได้ทันทีโดยไม่เสียสิทธิในการรับการรักษาในโรงพยาบาล
มหาราชนครศรีธรรมราชต่อไป

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจเกี่ยวกับการเข้าร่วมวิจัยทั้งหมดตามคำอธิบายข้างต้นแล้ว
ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการวิจัยตามวิธีดังกล่าว

ผู้สมัครใจเข้าร่วมโครงการ.....

(.....) (วัน / เดือน / ปี)

ผู้รับผิดชอบในการวิจัย.....

(.....) (วัน / เดือน / ปี)

พยาน.....

(.....)

พยาน.....

(.....)