

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель отдела по Регулированию  
Диагностического подразделения Эбботт  
Лэбораториз в России и странах СНГ  
Т.А. Лабинская



12 апреля 2012 г

## ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

«Расходные материалы для определения *in vitro* концентрации  
иммуносупрессантов на иммунохимических анализаторах ARCHITECT i»

(информация предоставлена на CD)

Производитель

**ABBOTT Laboratories**, 100/200 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-3500,  
USA, Tel. +1 (847) 937-61 00

**Эбботт Лэбораториз, США**, 100/200 Эбботт Парк Роад, Эбботт Парк, Иллинойс  
60064-3500 т. 1 (847) 937-61 00,

Заводы—изготовители:

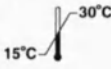
- Fujirebio Diagnostics, Incorporated, 201 Great Valley Parkway, Malvern, PA 19355, USA
- Becton Dickinson, 1 Becton Dr., Franklin Lakes, NJ 07417, USA

# Tacrolimus

За дополнительной информацией по продукту обращайтесь в местную службу технической поддержки.

Перед использованием продукта внимательно прочитайте данный вкладыш. Следуйте инструкциям, приведенным в данном вкладыше. При отклонении от указаний по использованию данного вкладыша надежность результатов теста не гарантируется.

## Используемые символы

|                                                                                     |                                                     |                                                                                     |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>REF</b>                                                                          | Регистрационный номер упаковки                      | <b>LOT</b>                                                                          | Номер серии упаковки                                      |
| <b>IVD</b>                                                                          | Диагностика <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате |  | Срок годности                                             |
|  | Хранить при температуре 2-8°C                       | <b>CONTROL NO.</b>                                                                  | Номер контроля                                            |
|  | Хранить при температуре 15-30°C                     | <b>ASSAY CD-ROM</b>                                                                 | CD-ROM анализа                                            |
|  | Смотри инструкции по эксплуатации                   | <b>REACTION VESSELS</b>                                                             | Реакционные ячейки                                        |
| <b>SN</b>                                                                           | Серийный номер флакона                              | <b>SEPTUM</b>                                                                       | Мембрана                                                  |
| <b>REAGENT LOT</b>                                                                  | Номер серии реагента                                | <b>REPLACEMENT CAPS</b>                                                             | Замещаемые крышки                                         |
| <b>EC REP</b>                                                                       | Авторизованный представитель                        | <b>CENTRIFUGE TUBES</b>                                                             | Центрифужные пробирки                                     |
|  | Производитель                                       | <b>CENTRIFUGE</b>                                                                   | Центрифуга                                                |
|                                                                                     |                                                     | <b>PRECISION DISPENSER</b>                                                          | Точный распределитель                                     |
|                                                                                     |                                                     | <b>STERILE R</b>                                                                    | Стерильно, метод стерилизации с использованием иррадиации |
|                                                                                     |                                                     |  | Не используйте повторно                                   |

Подробное описание используемых символов по компонентам тест-системы содержится в разделе **РЕАГЕНТЫ**.

## НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Tacrolimus

## НАЗНАЧЕНИЕ

Анализ ARCHITECT Tacrolimus является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (СМИА) для количественного определения такролимуса в цельной крови человека на системе ARCHITECT *i*. Анализ ARCHITECT Tacrolimus используется как вспомогательный метод наблюдения за пациентами, перенесшими пересадку печени или почки и получающими лечение такролимусом.<sup>1,2</sup>

## ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА И ЕГО НАЗНАЧЕНИЕ

Такролимус является иммуносупрессивным препаратом, открытым в 1984 году компанией Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Он показал свою эффективность при лечении отторжения органов после проведения трансплантации. Были опубликованы результаты испытаний с пересадкой печени<sup>3</sup> и почки.<sup>4,5</sup> Продолжаются клинические исследования различных показателей.

Такролимус относится к семейству белков FK506 (такролимус), связывающих белки (FKBP).<sup>6,7</sup> Образование более крупного пентаметричного комплекса, состоящего из FKBP, такролимуса, калмодулина и кальциневрина А и В ведёт к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина.<sup>8</sup> Действие факторов транскрипции, требующих дефосфорилирования для транспортировки к ядру клетки, таким образом ингибировано приводя к блокировке пролиферации и функционирования Т-клеток.

Такролимус можно принимать внутривенно и перорально. Всасывание из желудочно-кишечного тракта переменное и нерегулярно.<sup>9</sup> Фармакокинетические исследования такролимуса показали, что между пациентами, перенесшими операцию по пересадке органов, существуют большие внутри и меж-индивидуальные кинетические различия.<sup>10,11</sup>

Фармакокинетические исследования также показали, что цельная кровь является более подходящей средой чем плазма крови для выявления фармакокинетических характеристик такролимуса. Такролимус связан с белками, преимущественно с альбумином и  $\alpha$ -1-кислотным гликопротеином, а также тесно связан с эритроцитами. Распределение такролимуса между цельной кровью и плазмой крови зависит от ряда факторов, например, гематокрита, температуры отделения плазмы, концентрации препарата и концентрации белка в плазме. В исследовании, проводившемся в США, соотношение концентраций в цельной крови и плазме находится в диапазоне от 12 до 67 (средняя величина 35).<sup>12</sup>

Такролимус эффективно метаболизируется в микросомах печени и тонкой кишки, используя энзимы цитохрома Р-450.<sup>13</sup> Было выявлено девять различных метаболитов такролимуса; несколько метаболитов было найдено и протестировано в цельной крови.<sup>14-18</sup>

Применение такролимуса ассоциируется с серьёзными побочными эффектами, преимущественно с нефротоксичностью.<sup>19,20</sup> В настоящее время неясно, является ли нефротоксичность такролимуса результатом самого препарата, метаболитов или комбинации того и другого. К другим вредным побочным эффектам относятся нейротоксичность, гипертензия, бессонница и тошнота.<sup>21</sup>

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ ARCHITECT Tacrolimus является отложенным одноступенчатым иммуноанализом для количественного определения такролимуса в цельной крови с использованием технологии СМИА с гибкими протоколами анализа, называемыми Chemiflex.

До начала автоматической процедуры анализа на системе ARCHITECT необходимо провести стадию ручной предварительной обработки, на которой образец цельной крови обрабатывается осаждающим реагентом и центрифугируется. Супернатант переносится в пробирку предварительной обработки образцов, которая помещается на борт системы ARCHITECT *i*.

Образец, разбавитель анализа и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к такролимусу, связываются, образуя реакционную смесь. Такролимус, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к такролимусу. Спустя время в реакционную смесь добавляется меченый акридином конъюгат такролимуса. Меченый акридином конъюгат такролимуса конкурирует за свободные центры микрочастиц. После инкубации микрочастицы промываются от реакционной смеси, и добавляются претриггерный и триггерный растворы. Конечная хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU).

Между количеством такролимуса в образце и RLU, выявленных оптической системой ARCHITECT *i*, существует обратная зависимость.

Более подробная информация о системе и технологии анализа приведена в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.

## РЕАГЕНТЫ

### Тест-система, 100 тестов/500 тестов

**ПРИМЕЧАНИЕ:** Некоторые расфасовки доступны не во всех странах или для использования не на всех системах ARCHITECT *i* System. Обратитесь к местному дистрибьютору.

### ARCHITECT Tacrolimus Reagent Kit (1L77)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл на 100 тестов/27,0 мл на 500 тестов) микрочастиц, сенсibilизированных антителами к такролимусу (мышинными, моноклональными) в ЭДТА буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0,09% сухих веществ. Консерванты: азид натрия и ProClin 950.
- **CONJUGATE** 1 флакон (7,8 мл на 100 тестов/16,0 мл на 500 тестов) акридин-меченого конъюгата такролимуса в цитратном буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 5,0 нг/мл. Консервант: ProClin 300.
- **ASSAY DILUENT** 1 флакон (8,9 мл на 100 тестов/45,8 мл на 500 тестов) разбавителя анализа, содержащего МЕС буфер и хлорид натрия. Консерванты: ProClin 950 и ProClin 300.

### Другие реагенты

#### ARCHITECT *i* Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Претриггерный раствор содержит 1,32% (вес/объем) пероксида водорода.

#### ARCHITECT *i* Trigger Solution

- **TRIGGER SOLUTION** Триггерный раствор содержит 0,35N гидроксида натрия.

#### ARCHITECT *i* Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Промывочный буфер содержит забуференный фосфатом физиологический раствор. Консерванты: противомикробные препараты.

## ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

### IVD

#### Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт предполагает работу с образцами человека. Рекомендуется считать все биоматериалы человека потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).<sup>22</sup> При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил Биологической Безопасности. Уровень 2,<sup>23</sup> или использовать другие методы обеспечения Биологической Безопасности.<sup>24,25</sup>
- Микрочастицы, конъюгат и разбавитель анализа содержат метилизотиазолон, являющиеся компонентами ProClin и классифицирующиеся Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).  


|     |                                                                                                           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R43 | При контакте может вызвать раздражение кожи.                                                              |
| S24 | Избегайте попадания на кожу.                                                                              |
| S35 | Флакон и его содержимое утилизировать с соблюдением мер безопасности.                                     |
| S37 | Носите защитные перчатки.                                                                                 |
| S46 | При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите врачу контейнер или этикетку. |
- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной Директивой Европейского Сообщества 1999/45/ЕС не классифицируются как опасные, существует список факторов риска, который выдается по требованию.

- Продукт содержит азид натрия; полный список приведен в разделе **РЕАГЕНТЫ**. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ. Утилизируйте данный материал и его контейнер с соблюдением мер безопасности.
- Более подробная информация о мерах предосторожности при работе системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

#### Меры предосторожности при работе

- Не используйте тест-системы после истечения срока годности.
- **Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.**
- До загрузки тест-системы ARCHITECT Tacrolimus на борт в первый раз флакон с микрочастицами необходимо перемешать для того, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. Более подробная информация о перемешивании микрочастиц содержится в разделе **ПРОЦЕДУРА**, Процедура анализа данного вкладыша.
- **НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для обеспечения его целостности. Надёжность результатов анализа не может быть гарантирована, если мембраны не используются в соответствии с данной инструкцией.**
- При установке мембраны на открытый флакон надевайте чистые перчатки, чтобы избежать контаминации.
  - После установки мембраны на открытый флакон с реагентом **не переворачивайте его**, так как реагент может пролиться, и это может повлиять на результаты анализа.
  - Со временем остаточная жидкость высохнет на поверхности мембраны. Это обычно сухие соли, не влияющие на эффективность анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности при работе системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

#### Инструкция по хранению

-  Тест-система ARCHITECT Tacrolimus должна храниться при температуре 2-8°C в вертикальном положении и может использоваться сразу после извлечения из холодильника, где она хранилась при температуре 2-8°C.
- При правильном обращении и хранении реагенты остаются стабильными до окончания срока годности.
- Тест-система ARCHITECT Tacrolimus может находиться на борту системы ARCHITECT i максимум 30 дней. После 30 дней тест-система не пригодна для работы. Для обеспечения максимальной стабильности реагентов на борту может потребоваться повторная калибровка. Подробная информация о времени нахождения тест-системы на борту находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT i и вне её. Вынутые из системы реагенты храните при температуре 2-8°C (с мембраной и крышечками) в вертикальном положении. Вне системы рекомендуется хранить реагенты в их оригинальных лотках и коробках, чтобы обеспечить их вертикальное положение. **Если флакон с микрочастицами (с установленной мембраной) хранился в холодильнике не вертикально, тест-система не пригодна к использованию.** Дополнительную информацию о разгрузке реагентов смотрите в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

#### Показатели порчи реагента

Если значение контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче реагентов или технических неполадках с оборудованием. Результаты соответствующих тестов неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться повторная калибровка тест-системы. Подробная информация по обнаружению и устранению неисправностей содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

#### ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

- До проведения анализа файл анализа ARCHITECT Tacrolimus с ARCHITECT i Assay CD-ROM, Приложение A, должен быть установлен на системе ARCHITECT i. Более детальная информация об установке файла анализа, просмотре и редактировании параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.

- Подробная информация о распечатке параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Подробное описание процедур системы содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Результат анализа ARCHITECT Tacrolimus по умолчанию измеряется в нг/мл. Для сообщения результатов анализа могут быть выбраны альтернативные единицы измерения нмоль/л или мкг/л, для этого надо изменить параметр анализа "Result concentration units" ("Единицы концентрации результата"). При выборе альтернативной единицы измерения нмоль/л фактор пересчёта - 1,2438. При выборе альтернативной единицы измерения мкг/л фактор пересчёта - 1,0.
  - Формула пересчёта: (концентрация в нг/мл) x 1,2438 = нмоль/л
  - Формула пересчёта: (концентрация в нг/мл) x 1,0 = мкг/л

#### СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

##### Типы образцов

- В анализе ARCHITECT Tacrolimus могут быть использованы только образцы цельной крови, собранные в пробирки с ЭДТА. Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора образцов цельной крови.
- Рекомендуется указывать на пробирках с образцами время сбора образца, а также время последнего приема препарата.
- Система ARCHITECT i не может определить тип образца. В обязанности оператора входит проверка правильности типов образцов в анализе ARCHITECT Tacrolimus.

##### Состояние образцов

- Не используйте следующие образцы:
  - инактивированные нагреванием
  - образцы, взятые от трупов, или любые другие жидкости организма
  - образцы с явным микробным заражением
- Чтобы избежать перекрестной контаминации при работе с образцами пациентов соблюдайте меры предосторожности. Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток.

##### Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора образцов цельной крови.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на медленной скорости на вортексе, или перевернув пробирки 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивать образцы, пока они не станут полностью однородными.
- Следуйте указаниям Процедуры ручной предварительной обработки раздела **ПРОЦЕДУРА**.

##### Хранение

- Образцы, собранные в пробирки с ЭДТА, до тестирования могут храниться до 7 дней в холодильнике при температуре 2-8°C.<sup>26</sup> Если тестирование откладывается более чем на 7 дней, храните их в замороженном виде (-10°C или ниже). Для обеспечения правильности результатов образцы должны быть тщательно перемешаны после разморозки.
- Выход такролимуса в замороженных образцах цельной крови определен как > 90% после 6 месяцев, но после 9 месяцев потери составили 46%.<sup>1</sup>
- После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Tacrolimus не могут быть заказаны повторно. Для повторного тестирования требуется повторение Процедуры ручной предварительной обработки, описанной в разделе **ПРОЦЕДУРА**.

##### Транспортировка

- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с местными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы могут перевозиться на сухом или мокром льду. Не превышайте сроков хранения, указанных выше.

## ПРОЦЕДУРА

### Предоставляемые материалы

- 1L77 ARCHITECT Tacrolimus Reagent Kit
- 1L77-55 ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent
- 9527-40 XSYSTEMS **CENTRIFUGE TUBES**
- 1P06-01 Transplant Pretreatment Tubes

### Необходимые, но не предоставляемые материалы

- ARCHITECT *i* System
- 3K50 ARCHITECT *i* **ASSAY CD-ROM** - США, Приложение A
- 3K52 ARCHITECT *i* **ASSAY CD-ROM** - WW (кроме США) - Приложение A
- 1L77-01 ARCHITECT Tacrolimus Calibrators
- 1P05-10 Abbott Immunosuppressant-MCC или другие коммерческие контроли
- Миксер Vortex
- 9527-26 XSYSTEMS **CENTRIFUGE**
- ARCHITECT *i* **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT *i* **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT *i* **WASH BUFFER**
- ARCHITECT *i* **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT *i* **SEPTUM**
- ARCHITECT *i* **REPLACEMENT CAPS**
- Точные микропипетки
- Наконечники для пипеток
- 9528-02 XSYSTEMS **PRECISION DISPENSER** или эквивалент
- 2,5 мл Combitips или эквивалент для **PRECISION DISPENSER**

Подробная информация о материалах, необходимых для технической поддержки, приведена в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

### Процедура ручной предварительной обработки

Для анализа ARCHITECT Tacrolimus требуется ручная предварительная обработка всех образцов цельной крови пациентов, калибраторов ARCHITECT Tacrolimus и контролей Abbott Immunosuppressant-MCC или других контролей.

Используйте только ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent (1L77-55).

После начала Процедуры ручной предварительной обработки все дальнейшие шаги должны быть выполнены быстро и последовательно.

**Примечание:** Если образец требует разведения, он должен быть разбавлен до процедуры ручной предварительной обработки. Подробная информация находится в разделе Процедуры разведения образца данного вкладыша.

**Внимание:** При предварительной обработке образцов такролимуса для использования на системе ARCHITECT *i* могут использоваться только пробирки предварительной обработки образцов (LN 1P06-01). Результаты анализа ARCHITECT могут быть неправильными, если в анализе ARCHITECT Tacrolimus использовались другие пробирки.

**Внимание:** Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, калибраторы или контроли) должны быть протестированы в течение **30 минут** после добавления их в пробирки предварительной обработки и помещения пробирок на борт системы ARCHITECT *i*. Все образцы ARCHITECT Tacrolimus должны быть помещены на борт системы в приоритетные позиции. Приоритетная загрузка образцов предотвращает испарение, которое может повлиять на правильность результатов. Одновременно в систему *i*2000 можно загрузить не более 100 образцов такролимуса. Одновременно в систему *i*1000 можно загрузить не более 24 образцов такролимуса. Подробная информация о приоритетной загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

**Примечание:** Подробные инструкции по предварительной обработке образца ARCHITECT Tacrolimus также доступны в центре технической поддержки системы ARCHITECT или у Вашего представителя Abbott.

### Процедура ручной предварительной обработки

**Внимание:** Для получения правильных результатов анализа ARCHITECT Tacrolimus точно следуйте всем перечисленным ниже шагам ручной предварительной обработки.

1. Тщательно **перемешайте** каждый образец (образец пациента, калибратор или контроль), медленно переворачивая контейнер **5-10** раз. Перемешивание старых образцов цельной крови может занять больше времени. Рекомендуется визуально убедиться, что образец хорошо перемешался.
2. **Пипетируйте точно 200 мкл** каждого образца в центрифужную пробирку XSYSTEMS сразу после перемешивания. Для каждого образца используйте новую пробирку.

**Примечание:** При каждом аспирировании **200 мкл** необходимо использовать новый наконечник для пипетки. Не вытирайте наконечник для пипетки. Не аспирируйте излишнее количество. Не используйте повторно наконечники для пипеток между повторами. Не рекомендуется использование пипеток с механическим сбросом наконечников, предварительное смачивание наконечника и обратное пипетирование, так как это может вести к появлению сообщения об ошибке и повысить погрешность анализа.

- 3а. **Установите** точный диспенсер (репипет-пипетку) на выдачу **200 мкл**. **Наполните** диспенсер достаточным объемом реагента осаждения цельной крови ARCHITECT Tacrolimus из флакона с синей этикеткой.

**Удалите** воздушные пузырьки из диспенсера, выпустив небольшое количество реагента осаждения в соответствующий контейнер для отходов.

**Примечание:** Не кладите наполненную репипет-пипетку на лабораторный стол, чтобы из неё не пролился реагент. Реагент осаждения цельной крови ARCHITECT Tacrolimus является легковоспламеняющимся. Чтобы предотвратить испарение держите флакон с реагентом плотно закрытым.

- 3б. **Добавьте 200 мкл** реагента осаждения цельной крови ARCHITECT Tacrolimus к содержимому первой центрифужной пробирки по стенке пробирки.

**Внимание:** Каждая пробирка **должна** быть закрыта крышечкой и перемешана на вортексе сразу после добавления реагента осаждения цельной крови ARCHITECT Tacrolimus и до добавления этого реагента в следующие пробирки.

- 3с. **Закройте крышечкой** первую пробирку и **немедленно** перемешайте на вортексе.

- 3д. **Перемешайте на вортексе** на высокой скорости в течение **5-10** секунд. Установите вортекс на максимальные значения.

**Внимание:** Если не перемешать каждую пробирку на вортексе сразу после добавления реагента осаждения цельной крови ARCHITECT Tacrolimus, результаты анализа будут неправильными.

**Примечание:** Необходима **визуальная проверка**, чтобы убедиться, что смесь образца с реагентом осаждения однородная, ровная и гомогенная.

На дне пробирки не должно быть неперемешанной смеси. Если остаётся неперемешанный образец, переверните пробирку и постучите по дну, затем снова перемешайте образец на вортексе. Это указывает на то, что первое перемешивание было недостаточным. Немедленное перемешивание минимизирует время формирования агрегата. Не все вортексные миксеры обеспечивают необходимое перемешивание.

**Повторите процесс "добавить, закрыть крышечкой и перемешать"** для каждого следующего образца. Перемешивайте каждую пробирку в течение установленного времени и проводите цикл "добавить, закрыть крышечкой и перемешать" до того, как Вы перейдёте к обработке следующей пробирки. **Не добавляйте** реагент осаждения цельной крови ARCHITECT Tacrolimus во все пробирки сразу. Каждая пробирка **должна** быть закрыта крышечкой и перемешана немедленно после добавления реагента осаждения цельной крови ARCHITECT Tacrolimus и до добавления этого реагента в следующие пробирки.

4. Загрузите каждую пробирку в центрифугу XSYSTEMS, при этом уравновесьте ротор. При необходимости можно добавить пробирку для равновесия. Одновременно можно центрифугировать только чётное количество пробирок.

Центрифугируйте пробирки в течение 4 минут.

5. Выньте каждую пробирку из центрифуги и проверьте наличие осадка и прозрачности супернатанта.
6. Снимите крышечки с каждой пробирки и слейте супернатант в пробирку предварительной обработки, когда система ARCHITECT i готова к работе.

**Внимание:** Не касайтесь осадка. Не пипетируйте супернатант, это поможет предотвратить возмущение осадка.

**Примечание:** Используйте новую пробирку предварительной обработки для каждого нового образца.

**Внимание:** При предварительной обработке образцов такролимуса для исследования на системе ARCHITECT i могут использоваться только пробирки предварительной обработки (LN 1P06-01). Результаты анализа ARCHITECT могут быть неправильными, если в анализе ARCHITECT Tacrolimus использовались другие пробирки.

**Внимание:** Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, калибраторы или контроли) должны быть протестированы в течение 30 минут после добавления их в пробирки предварительной обработки и помещения пробирок на борт системы ARCHITECT i. Все образцы ARCHITECT Tacrolimus должны быть помещены на борт системы в приоритетные позиции. Приоритетная загрузка образцов предотвращает испарение, которое может повлиять на правильность результатов. Одновременно в систему i2000 можно загрузить не более 100 образцов такролимуса. Одновременно в систему i1000 можно загрузить не более 24 образцов такролимуса. Подробная информация о приоритетной загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

7. Перемешайте на вихре содержимое пробирки предварительной обработки в течение 5-10 секунд.
8. Поместите пробирку предварительной обработки в штатив для образцов ARCHITECT.

**Примечание:** Поместите пробирку предварительной обработки так, чтобы она касалась дна штатива.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Tacrolimus не могут быть заказаны повторно. Если требуется повторное тестирование, Процедура ручной предварительной обработки должна быть повторена.

#### Процедура анализа

- До загрузки тест-системы ARCHITECT Tacrolimus на борт в первый раз флакон с микрочастицами необходимо перемешать для того, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. После загрузки микрочастиц на борт системы в первый раз дальнейшее перемешивание не требуется.
  - Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.
  - Визуально убедитесь, что микрочастицы во флаконе ресуспендировались. Если микрочастицы всё ещё прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
  - Если микрочастицы во флаконе не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ флакон. Обратитесь к местному представителю Abbott.
  - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Подробная информация о помещении мембраны на флакон находится в разделе Меры предосторожности при работе данного вкладыша.
- Загрузите тест-систему ARCHITECT Tacrolimus на борт системы ARCHITECT i.
  - Проверьте наличие всех необходимых реагентов.
  - Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентом.
- При необходимости закажите калибровку.

- Подробная информация о заказе калибровок находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Закажите тесты.
  - Дополнительная информация о заказе образцов и контролей и общих операционных процедурах находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Из одной пробирки предварительной обработки можно взять образцы не более чем для 3 повторов.
  - Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, калибраторы или контроли) должны быть протестированы в течение 30 минут после добавления их в пробирки предварительной обработки и помещения пробирок на борт системы ARCHITECT i.
  - Все образцы ARCHITECT Tacrolimus должны быть помещены на борт системы в приоритетные позиции. Приоритетная загрузка образцов предотвращает испарение, которое может повлиять на правильность результатов. Одновременно в систему i2000 можно загрузить не более 100 образцов такролимуса. Одновременно в систему i1000 можно загрузить не более 24 образцов такролимуса. Подробная информация о приоритетной загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Для обеспечения достаточного количества образца пациента для проведения анализа ARCHITECT Tacrolimus используйте мерную метку.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
  - Следуйте указаниям Процедуры ручной предварительной обработки раздела ПРОЦЕДУРА.
- Загрузите предварительно обработанные образцы.
  - Подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
- Подробная информация о принципах работы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для получения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, которые описаны в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9. Если правила работы в Вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

#### Процедуры разведения образца

Образцы с концентрацией такролимуса > 30,0 нг/мл помечены значком ">30.0 ng/mL" и могут быть разведены в соответствии с процедурой ручного разведения.

- Ручное разведение производится следующим образом:
  - Рекомендуемое соотношение разведения для анализа ARCHITECT Tacrolimus - 1:2.
  - Образец должен быть разбавлен до предварительной обработки.
  - Добавьте 150 мкл образца пациента к 150 мкл калибратора А ARCHITECT Tacrolimus, далее следуйте инструкциям Процедуры ручной предварительной обработки в разделе ПРОЦЕДУРА.
  - Оператор должен ввести фактор разведения в экран заявки пациента и контроля. Система использует фактор разведения для автоматического вычисления концентрации образца до разведения и сообщает результат. Результат (до введения фактора разведения) должен быть более 3,0 нг/мл.
- Подробная информация о заказе разведения находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

#### Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHITECT Tacrolimus протестируйте калибраторы А, В, С, D, Е и F в двух повторах. Для проведения калибровки на системе ARCHITECT i требуется только по одному предварительно обработанному образцу каждого калибратора ARCHITECT Tacrolimus. Это обеспечивает достаточный объём для тестирования каждого калибратора в дублях. Для оценки калибровки анализа необходимо протестировать по одному образцу всех контролей Tacrolimus. Убедитесь, что значения контролей не выходят за рамки установленного диапазона концентраций.
- Диапазон калибровки: 0,0 - 30,0 нг/мл.

- После того как калибровка анализа ARCHITECT Tacrolimus принята и сохранена, могут тестироваться все остальные образцы без дальнейшей калибровки, если не происходит следующее:
  - используется тест-система с новым серийным номером
  - значения контролей выходят за границы диапазона допустимых значений.
- Подробная информация о проведении калибровки анализа приведена в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

#### ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля анализа ARCHITECT Tacrolimus заключаются в тестировании по одному контролю всех концентраций каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Для этой цели может использоваться такой коммерческий контроль, как Abbott Immunosuppressant-MCC. Если в Вашей лаборатории требуется более частая процедура контроля качества результатов теста, следуйте принятой практике.

Каждая лаборатория должна установить свой диапазон допустимых значений для контроля рабочих характеристик анализа. Если значение контроля выходит за рамки этого диапазона, результаты соответствующих тестов неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться повторная калибровка анализа.

#### Проверка параметров теста

Подробная информация о протоколах проверки параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В. Анализ ARCHITECT Tacrolimus относится к методологической группе 6.

Если MasterCheck недоступен, могут использоваться калибраторы ARCHITECT Tacrolimus. Подробная информация находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ ARCHITECT Tacrolimus использует метод обработки данных по соответствию четырех-параметрической логистической кривой (4PLC, Y-единица массы) для создания калибровочной кривой.

#### Флажки

- Информация некоторых результатов может находиться в поле флажков. Подробное описание флажков, которые могут появиться в этом поле, содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

#### Диапазон измерения (Сообщаемый диапазон)

Диапазон измерения для анализа ARCHITECT Tacrolimus составляет от 2 нг/мл (самое низкое сообщаемое значение в соответствии с функциональной чувствительностью) до 30 нг/мл.

#### ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- В целях диагностики результаты анализа должны использоваться в сочетании с другими данными; например, симптомами, результатами других тестов, клиническими проявлениями.
- Если значения такролимуса не согласуются с клиническими данными, то для подтверждения результатов рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- Концентрации такролимуса в предоставленном образце, выявленные анализами различных производителей, могут различаться вследствие различий методик анализов и характеристик реагентов.
- Иммуноанализы не специфичны и перекрёстно реактивны с метаболитами. Когда удаление такролимуса замедляется (например, во время холестаза), метаболиты такролимуса могут накапливаться. Иммуноанализы могут переоценить уровень концентрации такролимуса. В таком случае может использоваться специфический анализ (напр., жидкостная хроматография-масс спектрометрия/масс спектрометрия [LC/MS/MS]). Подробная информация об оценке перекрёстной реактивности анализа ARCHITECT Tacrolimus с некоторыми метаболитами такролимуса находится в разделе **СПЕЦИФИЧНОСТЬ** данного вкладыша. Репрезентативные данные сравнения результатов пациентов в анализе ARCHITECT Tacrolimus с результатами анализа IMx Tacrolimus II и метода LC/MS/MS приведены в разделе **МЕТОД СРАВНЕНИЯ** данного вкладыша.

- Гетерофильные антитела в сыворотке человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, интерферируя с иммуноанализами *in vitro*.<sup>27</sup> Пациенты, имеющие регулярные контакты с животными или продуктами из сыворотки крови животных, могут быть подвержены этой интерференции, и результаты тестов для них могут давать аномальные значения. Для адекватной диагностики может потребоваться дополнительная информация.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные из моноклональных мышинных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышинных антител (НАМА).<sup>28,29</sup> Анализы таких образцов на тест-системе (такой как ARCHITECT Tacrolimus), использующей моноклональные мышинные антитела, могут приводить к аномальным значениям.<sup>28</sup>

#### ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**ВНИМАНИЕ:** Для концентрации такролимуса в цельной крови не существует установленного терапевтического диапазона. Клиническое состояние, индивидуальная чувствительность к иммуносупрессивному и нефротоксичному воздействию такролимуса, параллельное применение других иммуносупрессантов, тип транспланта, время, прошедшее после операции по пересадке, и ряд других факторов, - всё это определяет различные оптимальные уровни концентрации такролимуса в цельной крови. Поэтому отдельные значения такролимуса не могут быть использованы как единственный показатель для изменения режима лечения, а каждый пациент до изменения режима должен быть тщательно клинически исследован. Каждый пользователь должен установить свои собственные диапазоны допустимых значений на основе клинического опыта.

Терапевтические диапазоны концентраций такролимуса варьируют в соответствии с используемым коммерческим тестом и поэтому должны быть установлены для каждого коммерческого теста. Значения, полученные различными методиками анализа, не взаимозаменяемы ввиду различий методик анализа и перекрёстной реактивности с метаболитами, кроме того, фактор корреляции не может быть применён. Поэтому для отдельных пациентов рекомендуется последовательное использование анализа одного метода.

В Согласительном документе указывается, что терапевтический диапазон концентрации такролимуса точно не определён, но желаемые 12-часовые транзиторные концентрации такролимуса в цельной крови - 5-20 нг/мл на ранней стадии после трансплантации. Более высокие уровни концентрации ассоциируются с усилением вредных последствий. Суточные транзиторные концентрации на 33-50% меньше чем соответствующие уровни 12-часовых транзиторных концентраций.<sup>1</sup>

#### СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

##### Воспроизводимость

Анализ ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь воспроизводимость  $\leq 10\%$  общего КВ.

Было проведено исследование анализа ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с документом EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, бывший NCCLS).<sup>30</sup> Были протестированы Abbott Immunosuppressant-MCC (уровни 1, 2 и 3) и пять панелей цельной крови с использованием двух серий реагентов, на двух инструментах, в двух повторах, дважды в день, в течение 20 дней. Для каждой серии реагентов использовали отдельную калибровочную кривую на протяжении всего исследования. Результаты суммированы в следующей таблице.\*

| Образец   | Инстр. | Серия реагента | Средн. индекс (нг/мл) | Внутри серии СКО | %КВ | Всего СКО | %КВ |
|-----------|--------|----------------|-----------------------|------------------|-----|-----------|-----|
| Уровень 1 | 1      | 1              | 80                    | 3,0              | 0,1 | 3,7       | 0,1 |
|           | 2      | 2              | 80                    | 2,9              | 0,2 | 5,8       | 0,2 |
| Уровень 2 | 1      | 1              | 80                    | 7,8              | 0,2 | 2,4       | 0,3 |
|           | 2      | 2              | 80                    | 8,5              | 0,2 | 2,7       | 0,4 |
| Уровень 3 | 1      | 1              | 80                    | 14,5             | 0,4 | 2,5       | 0,5 |
|           | 2      | 2              | 80                    | 15,7             | 0,5 | 2,9       | 0,6 |
| Панель 1  | 1      | 1              | 80                    | 5,5              | 0,2 | 3,6       | 0,2 |
|           | 2      | 2              | 80                    | 5,9              | 0,2 | 4,0       | 0,3 |
| Панель 2  | 1      | 1              | 80                    | 14,0             | 0,5 | 3,5       | 0,6 |
|           | 2      | 2              | 80                    | 15,3             | 0,6 | 4,1       | 0,7 |
| Панель 3  | 1      | 1              | 80                    | 4,8              | 0,2 | 4,4       | 0,2 |
|           | 2      | 2              | 80                    | 4,9              | 0,2 | 5,0       | 0,3 |
| Панель 4  | 1      | 1              | 80                    | 10,1             | 0,2 | 2,4       | 0,4 |
|           | 2      | 2              | 80                    | 11,2             | 0,5 | 4,1       | 0,6 |
| Панель 5  | 1      | 1              | 80                    | 21,2             | 0,7 | 3,3       | 0,9 |
|           | 2      | 2              | 80                    | 22,4             | 0,8 | 3,6       | 1,3 |

\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

#### Выход

Анализ ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь средний выход  $100 \pm 10\%$  от ожидаемого значения.

Было проведено исследование, в котором известные концентрации такролимуса добавлялись к аликватам образцов цельной крови. В анализе ARCHITECT Tacrolimus была определена концентрация такролимуса и был рассчитан конечный процент выхода. Результаты суммированы в следующей таблице.\*

| Образец | Эндогенная концентрация (нг/мл) | Добавленный такролимус (нг/мл) | Измеренная концентрация (нг/мл) | % выхода <sup>a</sup> |
|---------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 1       | 0,1                             | 6,9                            | 6,9                             | 99                    |
|         |                                 | 9,3                            | 9,3                             | 99                    |
|         |                                 | 15,2                           | 16,4                            | 107                   |
|         |                                 | 18,8                           | 18,8                            | 99                    |
| 2       | 0,2                             | 6,9                            | 7,1                             | 100                   |
|         |                                 | 9,3                            | 9,5                             | 100                   |
|         |                                 | 15,2                           | 16,2                            | 105                   |
|         |                                 | 18,8                           | 19,1                            | 101                   |
| 3       | 0,1                             | 6,9                            | 6,9                             | 98                    |
|         |                                 | 9,3                            | 9,7                             | 103                   |
|         |                                 | 15,2                           | 16,1                            | 105                   |
|         |                                 | 18,8                           | 19,3                            | 102                   |

Средний выход = 102 %

$$a\% \text{ выхода} = \frac{\text{Измеренная концентрация}}{\text{Эндогенная концентрация} + \text{добавленный такролимус}} \times 100$$

\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

#### Линейность при разведении

Анализ ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь средний выход  $100 \pm 10\%$  от ожидаемых результатов для разведённых образцов.

Было проведено исследование линейности при разведении с помощью разведения образцов цельной крови с высокой концентрацией такролимуса калибратором А ARCHITECT Tacrolimus. Была определена концентрация такролимуса для каждого разведения образца и был рассчитан средний процент (%) выхода. Результаты суммированы в следующей таблице.\*

| Образец | Фактор разведения | Наблюдаемая конц. (нг/мл) | Рассчитанная конц. <sup>a</sup> (нг/мл) | % выхода <sup>b</sup> |
|---------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
| 1       | Неразвед.         | 29,4                      | ---                                     | ---                   |
|         | 1:1,11            | 26,7                      | 29,6                                    | 101                   |
|         | 1:1,25            | 23,0                      | 28,8                                    | 98                    |
|         | 1:1,43            | 20,7                      | 29,6                                    | 101                   |
|         | 1:1,67            | 17,3                      | 28,9                                    | 98                    |
|         | 1:2,5             | 11,7                      | 29,3                                    | 99                    |
|         | 1:5               | 6,0                       | 30,0                                    | 102                   |
|         | 1:10              | 2,8                       | 28,0                                    | 95                    |
| 2       | Неразвед.         | 27,8                      | ---                                     | ---                   |
|         | 1:1,11            | 25,6                      | 28,4                                    | 102                   |
|         | 1:1,25            | 23,3                      | 29,1                                    | 105                   |
|         | 1:1,43            | 20,1                      | 28,7                                    | 103                   |
|         | 1:1,67            | 17,9                      | 29,9                                    | 108                   |
|         | 1:2,5             | 11,9                      | 29,8                                    | 107                   |
|         | 1:5               | 5,8                       | 29,0                                    | 104                   |
|         | 1:10              | 2,9                       | 29,0                                    | 104                   |
| 3       | Неразвед.         | 28,1                      | ---                                     | ---                   |
|         | 1:1,11            | 25,3                      | 28,1                                    | 100                   |
|         | 1:1,25            | 22,8                      | 28,5                                    | 101                   |
|         | 1:1,43            | 20,1                      | 28,7                                    | 102                   |
|         | 1:1,67            | 17,2                      | 28,7                                    | 102                   |
|         | 1:2,5             | 11,7                      | 29,3                                    | 104                   |
|         | 1:5               | 5,9                       | 29,5                                    | 105                   |
|         | 1:10              | 2,8                       | 28,0                                    | 100                   |

Средний выход = 102 %

<sup>a</sup> Рассчитанная концентрация = наблюдаемая концентрация  $\times$  фактор разведения

$$b\% \text{ выхода} = \frac{\text{Рассчитанная концентрация}}{\text{Наблюдаемая концентрация неразведённого образца}} \times 100$$

\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

#### Чувствительность

Анализ ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь предел выявления  $\leq 1,5$  нг/мл, что ниже сообщаемого диапазона анализа. Предел выявления анализа ARCHITECT Tacrolimus, определяемый как концентрация, на два стандартных отклонения превышающая концентрацию калибратора А ARCHITECT Tacrolimus (0 нг/мл), был рассчитан как 0,3 нг/мл\* при 95%-ом доверительном интервале (на основе одного исследования с  $n=24$  серии, 10 повторов калибратора А и 4 повтора калибратора В для каждой серии).

\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

#### Функциональная чувствительность

Анализ ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь функциональную чувствительность  $\leq 2$  нг/мл.

Было проведено исследование, при котором к образцам цельной крови добавляли такролимус так, чтобы получить концентрацию приблизительно от 0,2 до 4,4 нг/мл. Эти образцы тестировали в десяти повторах, дважды в день, в течение пяти дней, с использованием одной серии реагента и калибратора, в общей сложности 100 повторов на каждую панель. Был рассчитан и изображен на графике общий % КВ по отношению к средней концентрации. По данным была рассчитана кривая обратной зависимости, а функциональная чувствительность рассчитывалась как концентрация, соответствующая 20%-му уровню КВ этой кривой. У верхнего 95%-го доверительного предела самой низкой рассчитанной концентрации ARCHITECT Tacrolimus при 20%-ом КВ была 0,8 нг/мл, что ниже сообщаемого диапазона анализа.\*

\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

## Специфичность

Было проведено исследование анализа ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с документом EP7-A2 CLSI.<sup>31</sup> К аликвотам образцов цельной крови добавили такролимус с целью получить концентрации в диапазоне от 5 до 22 нг/мл. К этим образцам добавили перекрёстно реагирующий раствор. Результаты суммированы в следующей таблице.\*

Метаболиты такролимуса, выявленные в цельной крови человека, были протестированы в анализе ARCHITECT Tacrolimus. Физиологические концентрации метаболитов такролимуса в цельной крови и их клиническая значимость определены не были.

Коммерческие очищенные метаболиты такролимуса недоступны для тестирования на перекрёстную реактивность. Метаболиты такролимуса изготовлены *in vitro* методом инкубирования такролимуса микросомами печени крыс, получавших фенобарбитал, в системе, генерирующей никотинамидадениндинуклеотид фосфат (NADPH), в аэробных условиях или методом биотрансформации с помощью инкубирования такролимуса актиномицетом. Были изолированы и определены окислительные метаболиты, образовавшиеся в реакционной среде. Очищенные образцы были проанализированы с помощью HPLC, масс спектрометрии и спектроскопии ЯМР (NMR).

| Метаболит <sup>b</sup>          | Добавленное кол-во (нг/мл) | Средняя избыточная выявленная конц. (нг/мл, n=5) | % перекрёстной реактивности <sup>a</sup> |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| M-I (13-O-demethyltacrolimus)   | 10                         | 0,8                                              | 8                                        |
| M-II (31-O-demethyltacrolimus)  | 10                         | 9,4                                              | 94                                       |
| M-III (15-O-demethyltacrolimus) | 10                         | 4,5                                              | 45                                       |
| M-IV (12-hydroxytacrolimus)     | 10                         | 0,8                                              | 9                                        |

<sup>a</sup> Перекрёстная реактивность, рассчитанная как интерференция с такролимусом в образцах цельной крови.

<sup>b</sup> Метаболиты MV-MVIII не были оценены на определение возможного воздействия на рабочие характеристики.

\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

## Интерференция

Анализ ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь средний выход в 100 ± 10% при наличии фармацевтических и потенциально интерферирующих эндогенных веществ, а также потенциально интерферирующих клинических состояний на уровнях, приведенных ниже.

Было проведено исследование для анализа ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с документом EP7-A2<sup>31</sup> CLSI.

Потенциально интерферирующие фармацевтические вещества

К образцам цельной крови с концентрацией такролимуса в пределах от 4,9 до 19,8 нг/мл были добавлены следующие потенциально интерферирующие фармацевтические вещества. Средний выход, полученный во время исследования, был в диапазоне от 95 до 104%.\*

| Тестир. вещество           | Тестир. конц. | Тестир. вещество              | Тестир. конц. |
|----------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| Acetaminophen              | 20 мг/дл      | Kanamycin B Sulfate           | 6 мг/дл       |
| Acyclovir                  | 3,2 мкг/мл    | Ketoconazole                  | 50 мкг/мл     |
| Allopurinol                | 5 мг/дл       | Labetalol                     | 17,1 мкг/мл   |
| Amikacin*2H <sub>2</sub> O | 15 мг/дл      | Lidocaine                     | 6 мг/дл       |
| Amphotericin B             | 5,8 мкг/мл    | Lovastatin                    | 20 мкг/мл     |
| Apresoline                 | 100 мкг/мл    | Minoxidil                     | 60 мкг/мл     |
| Azathioprine               | 1 мг/дл       | Mycophenolic Acid             | 500 мкг/мл    |
| Bromocriptine              | 8 мкг/мл      | Mycophenolic Acid Glucuronide | 1800 мкг/мл   |
| Carbamazepine              | 12 мг/дл      | N-Acetyl-Procaïnamide         | 12 мг/дл      |
| Cephalosporine             | 100 мкг/мл    | Nadolol                       | 1,2 мкг/мл    |
| Chloramphenicol            | 25 мг/дл      | Nicardipine                   | 0,5 мкг/мл    |
| Chloroquine                | 1,5 мкг/мл    | Penicillin G Na+              | 100 мкг/мл    |
| Cimetidine                 | 10 мг/дл      | Phenobarbital                 | 15 мг/дл      |

| Тестир. вещество    | Тестир. конц. | Тестир. вещество | Тестир. конц. |
|---------------------|---------------|------------------|---------------|
| Ciprofloxacin       | 7,4 мкг/мл    | Phenytoin        | 10 мг/дл      |
| Clonidine           | 0,01 мкг/мл   | Prazosin         | 25 мкг/мл     |
| Colchicine          | 0,09 мкг/мл   | Prednisolone     | 100 мкг/мл    |
| Cortisone           | 1,2 мкг/мл    | Prednisone       | 100 мкг/мл    |
| Cyclosporine        | 3200 нг/мл    | Primidone        | 10 мг/дл      |
| Digitoxin           | 80 нг/мл      | Probucol         | 600 мкг/мл    |
| Digoxin             | 4,8 нг/мл     | Procainamide     | 10 мг/дл      |
| Diltiazem           | 60 мкг/мл     | Propranolol      | 0,5 мг/дл     |
| Disopyramide        | 3 мг/дл       | Quinidine        | 5 мг/дл       |
| Erythromycin        | 20 мг/дл      | Ranitidine       | 20 мг/дл      |
| Fluconazole         | 30 мкг/мл     | Rifampin         | 5 мг/дл       |
| Flucytosine         | 40 мкг/мл     | Sirolimus        | 60 нг/мл      |
| Furosemide          | 2 мг/дл       | Spectinomycin    | 100 мкг/мл    |
| Ganciclovir         | 1000 мкг/мл   | Ticlopidine      | 150 мкг/мл    |
| Gemfibrozil         | 100 мкг/мл    | Tobramycin       | 2 мг/дл       |
| Gentamicin          | 12 мг/дл      | Trimethoprim     | 40 мкг/мл     |
| Hydrocortisone      | 1,2 мкг/мл    | Valproic Acid    | 50 мг/дл      |
| Itraconazole        | 50 мкг/мл     | Vancomycin       | 6 мг/дл       |
| Kanamycin A Sulfate | 6 мг/дл       | Verapamil        | 10 мкг/мл     |

## Потенциально интерферирующие эндогенные вещества

К образцам цельной крови с концентрацией такролимуса в пределах от 5,5 до 18,0 нг/мл были добавлены следующие потенциально интерферирующие эндогенные вещества. Средний выход, полученный во время исследования, был в диапазоне от 96 до 105%.\*

| Потенциально интерферирующее вещество | Концентрация |
|---------------------------------------|--------------|
| Triglycerides                         | 800 мг/дл    |
| Hematocrit                            | ≤ 25%, ≥ 55% |
| Bilirubin                             | 40 мг/дл     |
| Total Protein                         | 3 г/дл       |
| Total Protein                         | 12 г/дл      |
| Cholesterol                           | 500 мг/дл    |
| Uric Acid                             | 20 мг/дл     |

\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

## Потенциально интерферирующие клинические условия

Клиническая специфичность анализа ARCHITECT Tacrolimus была оценена с использованием HAMA и RF. Были протестированы на % выхода пять образцов, позитивных на HAMA, и пять образцов, позитивных на RF, в каждый из которых был добавлен такролимус в концентрации от 7,1 до 20,0 нг/мл. Результаты среднего процента выхода суммированы в таблице ниже.\*

| Клинические условия | Кол. образцов | Средний % выхода |
|---------------------|---------------|------------------|
| HAMA                | 10            | 97               |
| RF                  | 10            | 99               |

\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

## Метод сравнения

Анализ ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь коэффициент корреляции ≥ 0,90 для образцов с концентрацией в диапазоне 2 - 30 нг/мл при сравнении с IMx Tacrolimus II.

Было проведено исследование, в котором сравнивали анализы ARCHITECT Tacrolimus и IMx Tacrolimus II, с использованием образцов ЭДТА цельной крови пациентов, перенёсших пересадку печени или почки и получающих в качестве лечения такролимус. Был проведён анализ линейной регрессии методом Passing-Bablok.<sup>32</sup> Результаты суммированы в следующей таблице.\*

| ARCHITECT Tacrolimus vs IMx Tacrolimus II |                                    |                        |                        |
|-------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Кол. наблюдений                           | Пересечение (95% ДИ <sup>a</sup> ) | Угол наклона (95% ДИ)  | Коэффициент корреляции |
| 124                                       | 0,37<br>(0,00 до 0,68)             | 0,81<br>(0,75 до 0,88) | 0,90                   |

<sup>a</sup> Доверительный интервал (ДИ)

Диапазон образцов (ARCHITECT): 2,2 нг/мл до 14,8 нг/мл

Диапазон образцов (IMx): 2,1 нг/мл до 15,9 нг/мл

\* Репрезентативные данные; такие переменные как объем образца и характеристики популяции могут влиять на корреляцию анализа, поэтому результаты отдельных лабораторий могут отличаться от приведенных данных. Анализ ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь коэффициент корреляции  $\geq 0,90$  для образцов с концентрацией в диапазоне 2 - 30 нг/мл при сравнении с методом LC/MS/MS.

Было проведено дополнительное исследование вышеуказанных образцов с помощью метода LC/MS/MS, в котором использовался анализ линейной регрессии методом Passing-Bablok.<sup>32</sup> Результаты суммированы в следующей таблице.\*

| ARCHITECT Tacrolimus vs LC/MS/MS |                        |                        |                        |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Кол. наблюдений                  | Пересечение (95% ДИ)   | Угол наклона (95% ДИ)  | Коэффициент корреляции |
| 125                              | 0,22<br>(0,02 до 0,48) | 1,07<br>(1,01 до 1,12) | 0,92                   |

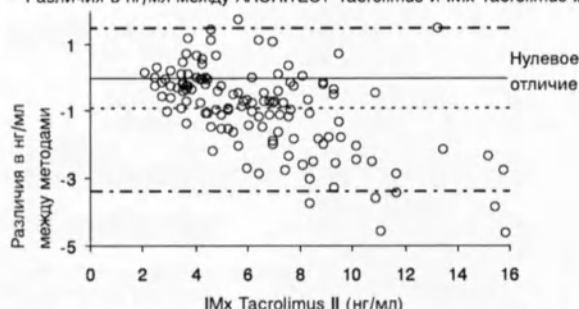
Диапазон образцов (ARCHITECT): от 2,1 нг/мл до 14,8 нг/мл

Диапазон образцов (LC/MS/MS): от 1,78 нг/мл до 19,20 нг/мл

\* Репрезентативные данные; такие переменные как объем образца и характеристики популяции могут влиять на корреляцию анализа, поэтому результаты отдельных лабораторий могут отличаться от приведенных данных.

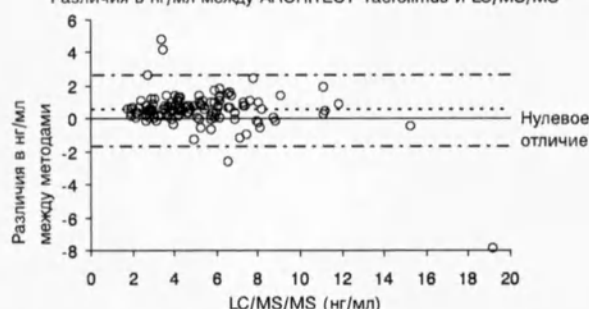
Был проведен сравнительный анализ тест-систем ARCHITECT Tacrolimus vs. IMx Tacrolimus II на базе 124 образцов ЭДТА цельной крови человека в диапазоне от 2 до 30 нг/мл. Далее приведены репрезентативные данные, помогающие понять различие между этими двумя тест-системами. Среднее значение нг/мл отличия тест-системы ARCHITECT Tacrolimus от IMx Tacrolimus II, показанное в этом исследовании, составило -0,94 нг/мл. 95%-ый доверительный интервал отличий составил от -1,16 нг/мл до -0,71 нг/мл. Ниже приведены обобщенные результаты данного анализа.

Различия в нг/мл между ARCHITECT Tacrolimus и IMx Tacrolimus II



Был проведен сравнительный анализ между методом ARCHITECT Tacrolimus и LC/MS/MS на базе 125 образцов ЭДТА цельной крови человека в диапазоне от 2 до 30 нг/мл. Приведенные далее репрезентативные данные могут помочь понять различие между этими двумя анализами. Среднее значение нг/мл различия между тест-системой ARCHITECT Tacrolimus и LC/MS/MS, показанное данным исследованием, составило 0,51 нг/мл. 95%-ый доверительный интервал различий был в диапазоне от 0,31 нг/мл до 0,71 нг/мл. Результаты этого исследования приведены ниже.

Различия в нг/мл между ARCHITECT Tacrolimus и LC/MS/MS



\* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995;17(6):606-14.
2. Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, et al. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62(7):900-5.
3. Porayko MK, Gonwa TA, Klintmalm GB, et al. Comparing nephrotoxicity of FK506 and cyclosporine regimens after liver transplantation: preliminary results from US Multicenter Trial. *Transplant Proc* 1995;27(1):1114-6.
4. Laskow DA, Vincenti F, Neylan J, et al. Phase II FK506 multicenter concentration control study: one-year follow-up. *Transplant Proc* 1995;27(1):809-11.
5. Yokoyama I, Uchida K, Fukao K, et al. FK506: long-term study in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27(1):818-21.
6. Harding MW, Galat A, Uehling DE, et al. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature* 1989;341:758-60.
7. Siekierka JJ, Hung SH, Poe M, et al. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989;341:755-7.
8. McKeon F. When worlds collide: immunosuppressants meet protein phosphatases. *Cell* 1991;66:823-6.
9. Ericzon BG, Ekqvist B, Groth CG, et al. Pharmacokinetics of FK506 during maintenance therapy in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):2275-6.
10. Venkataramanan R, Jain A, Warty VW, et al. Pharmacokinetics of FK506 following oral administration. A comparison of FK506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991;23(1):931-3.
11. Warty V, Zuckerman S, Venkataramanan R, et al. FK506 measurement: comparison of different analytical methods. *Ther Drug Monit* 1993;15(3):204-8.
12. PROGRAF [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.;2006.
13. Sattler M, Guengerich FP, Yun C-H, et al. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and Rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992;20(5):753-61.
14. Christians U, Kruse C, Kownatzki R, et al. Measurement of FK506 by HPLC and isolation and characterization of its metabolites. *Transplant Proc* 1991;23(1):940-1.
15. Christians U, Radeke HH, Kownatzki R, et al. Isolation of an immunosuppressive metabolite of FK506 generated by human microsome preparations. *Clin Biochem* 1991;24:271-5.
16. Christians U, Braun F, Schmidt M, et al. Specific and sensitive measurement of FK506 and its metabolites in blood and urine of liver-graft recipients. *Clin Chem* 1992;38(10):2025-32.
17. Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, et al. Isolation, identification, and biological activities of oxidative metabolites of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone. *Drug Metab and Disposition* 1993;21(6):971-7.
18. Winkler M, Wonigeit K, Undre N, et al. Comparison of plasma vs whole blood as matrix for FK506 drug level monitoring. *Transplant Proc* 1995;27(1):822-5.
19. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, et al. Adverse effects associated with the use of FK506. *Transplant Proc* 1991;23(6):3105-8.
20. Winkler M, Ringe B, Gerstenkorn C, et al. Use of FK506 for treatment of chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23(6):2984-6.
21. Hebert MF, Ascher NL, Lake JR, et al. Efficacy and toxicity of FK506 for the treatment of resistant rejection in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):3109-10.
22. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
23. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
24. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

25. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline-Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
26. Annesley TM, Hunter BC, Fidler DR, *et al.* Stability of tacrolimus (FK506) and cyclosporin G in whole blood. *Ther Drug Monit* 1995;17(4):361-5.
27. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
28. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, *et al.* "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-4.
29. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, *et al.* Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
30. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS. 2004.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition*. CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
32. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21(11):709-20.

ARCHITECT, Chemiflex и IMx являются торговыми марками компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.  
ProCin является собственностью соответствующего владельца.



Abbott Laboratories  
Diagnostics Division  
Abbott Park, IL 60064 USA



ABBOTT  
Max-Planck-Ring 2  
65205 Wiesbaden  
Germany  
+49-6122-580

Произведено

Fujirebio Diagnostics Inc., Malvern, PA 19355, USA

для

Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор Abbott Laboratories  
Abbott Park, IL 60064 USA



ABBOTT  
Diagnostics Division

Апрель 2009

© 2006, 2009 Abbott Laboratories



Руководство по предварительной обработке  
образцов

## **ARCHITECT Immunosuppressantent**

**ARCHITECT Tacrolimus**

**Процедура подготовки образца крови с  
использованием реагента осаждения ARCHITECT  
Precipitation**

До начала процедуры подготовки прочитайте это руководство.



98-1418/R2 ©2006, 2007 Abbott Все торговые марки являются  
собственностью своих владельцев

ARCHITECT  
Tacrolimus

## Сравнение процедур предварительной подготовки для теста Tacrolimus

|       | ARCHITECT Tacrolimus                                                            |            | IMx Tacrolimus II                                                              |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Шаг 1 | Перемешайте каждый калибратор, контроль или образец пациента                    | Шаг 1      | Перемешайте каждый калибратор, контроль или образец пациента                   |
|       | Добавьте в 1,5-мл центрифужные пробирки:                                        |            | Добавьте в 1,5-мл центрифужные пробирки:                                       |
| Шаг 2 | 200 мкл образца (1X)                                                            | Шаг 2      | 150 мкл образца (1X)                                                           |
| Шаг 3 | 200 мкл реагента осаждения (Precipitation Reagent) (1X)                         | Шаг 3      | 150 мкл реагента осаждения (Precipitation Reagent) (порция) и закройте крышкой |
|       | Закройте крышкой и вращайте на вортексе 5 – 10 сек. – <b>НЕМЕДЛЕННО</b>         | Шаги 4 и 5 | Перемешайте на вортексе 10 сек. – <b>МИНИМУМ</b>                               |
|       | Повторите для каждого образца (1X)                                              |            |                                                                                |
| Шаг 4 | Центрифугируйте 4 мин.                                                          | Шаги 6 и 7 | Центрифугируйте 4 мин                                                          |
| Шаг 5 | Проверьте, образовался ли плотный осадок                                        |            |                                                                                |
| Шаг 6 | Декантируйте (перелейте) в пробирку Transplant Pretreatment Tube <sup>1,2</sup> | Шаг 8      | Декантируйте (перелейте) образец в реакционную ячейку IMx Reaction             |
|       | Перемешайте на вортексе пробирки Transplant Pretreatment Tube                   |            |                                                                                |
| Шаг 7 | Поместите пробирки предв.обработки/образцы в штатив                             |            |                                                                                |
| Шаг 8 | Проведите тест на ARCHITECT в течение 30 мин.                                   |            | Проведите тест на IMx – <b>СРАЗУ</b>                                           |

1. После предварительной подготовки образцов для тестирования на такролимус на системе ARCHITECT iSystem используйте только пробирки Transplant Pretreatment (катал.номер IP06-01).

2. Все предварительно обработанные образцы крови (образцы пациентов, калибраторы или контроли) должны быть протестированы не позднее чем через 30 минут после декантирования в пробирки Transplant Pretreatment и загружены на борт ARCHITECT iSystem. Все образцы для исследования тест-системой ARCHITECT Tacrolimus загружайте в приоритетные позиции.

ARCHITECT/IMx  
Tacrolimus Procedure  
Comparison

## ARCHITECT Tacrolimus

### До начала процедуры подготовки образца прочитайте это руководство

Подробное описание процедуры теста см. во вкладыше к реагенту ARCHITECT Tacrolimus.

Выполнение всех рекомендаций гарантирует получение оптимальных результатов. До начала процедуры проверьте наличие необходимых материалов:

- Набор реагентов ARCHITECT Tacrolimus Reagent Kit (катал.номер 1L77), включающий:
  - реагенты ARCHITECT Tacrolimus Reagents
  - реагент осаждения цельной крови ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent
  - пробирки Transplant Pretreatment Tube
- центрифужные пробирки XSYSTEMS Centrifuge Tube
- калибраторы ARCHITECT Tacrolimus Calibrators
- контроли Tacrolimus Controls
- прецизионные микропипетки
- наконечники для пипеток
- прецизионный дозатор XSYSTEMS Precision Dispenser (или эквивалентный)
- 2,5 мл комбинированные наконечники (или эквивалентные)
- центрифуга XSYSTEMS Centrifuge
- миксер Vortex

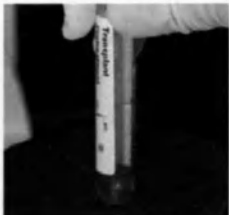
ARCHITECT  
Tacrolimus  
Preparation Procedure

См. подробное описание процедуры теста во вкладыше к реагенту ARCHITECT Tacrolimus.

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Тщательно перемешайте каждый образец</p>                                                    | <p><b>Шаг 1</b><br/> <b>Перемешайте</b> тщательно каждый образец (образец крови пациента, калибратор или контроль), медленно переворачивая пробирку <b>5 – 10</b> раз.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|  <p>Пипетируйте точно <b>200 мкл</b>, используя новый наконечник для <b>каждых 200 мкл</b>.</p> | <p><b>Шаг 2</b><br/> <b>Прецизионной пипеткой</b> накапайте <b>200 мкл</b> каждого образца в центрифужную пробирку XSYSTEMS Centrifuge Tube немедленно после перемешивания. Используйте новую пробирку для каждого образца.</p> <p><b>Примечание:</b> используйте новый наконечник для аспирации <b>каждых 200 мкл</b>. Не вытирайте наконечник пипетки. Не аспирируйте излишний объем.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  <p>Наполните реагентом осадения и выпустите воздух</p>                                        | <p><b>Шаг 3а</b><br/> <b>Установите</b> прецизионный дозатор (Нрепитер-пипетку)Н на <b>200 мкл</b>.<br/> <b>Наполните</b> дозатор достаточным количеством реагента ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent из флакона с синей этикеткой.<br/> <b>Прокачайте</b> пузырьки воздуха из дозатора, сливая небольшой объем реагента осадения в специальный контейнер для отходов.</p> <p><b>Примечание:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не кладите наполненную репитер-пипетку на лабораторный стол, чтобы избежать протечки.</li> <li>• Реагент ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent НлегколетучийН. Чтобы избежать испарения, храните его плотно закрытым, когда не используете.</li> </ul> |

|                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>ДОБАВЬТЕ</p>                 | <p><b>Шаг 3b</b><br/> Добавьте <b>200</b> мкл реагента ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent к содержимому первой центрифужной пробирки, при этом кончик наконечника дозатора должен касаться стенки центрифужной пробирки.<br/> <b>Внимание:</b> закройте крышкой каждую пробирку и перемешайте на вортексе немедленно после добавления реагента ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent до добавления реагента осаждения в следующую пробирку.</p> |
|  <p>ЗАКРОЙТЕ КРЫШКОЙ</p>         | <p><b>Шаг 3c</b><br/> Закройте крышкой первую пробирку и перемешивайте на вортексе <b>немедленно</b>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|  <p>ПЕРЕМЕШАЙТЕ НА ВОРТЕКСЕ</p> | <p><b>Шаг 3d</b><br/> Перемешивайте на вортексе интенсивно <b>5 – 10</b> секунд.<br/> <b>Предупреждение:</b> если вы не перемешаете на вортексе каждую пробирку немедленно после добавления реагента осаждения ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent, это приведёт к получению ошибочных результатов исследования.<br/> Повторите процедуру «добавьте, закройте крышкой и перемешайте на вортексе» для каждого следующего образца.</p>                              |

|                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>При перемешивании на вортексе <b>немедленно</b> после добавления реагента осаждения образец становится гомогенным и без мениска</p>  | <p><b>Примечание:</b> визуально убедитесь в том, что смесь образца с реагентом осаждения без мениска и гомогенная.</p>                                                                                             |
|                                                                                                                                         | <p><b>Шаг 4</b><br/>Загрузите каждую пробирку в центрифугу XSYSTEMS Centrifuge, обеспечив сбалансированность ротора. При необходимости добавьте балансировочную пробирку.<br/><b>Центрифугируйте 4</b> минуты.</p> |
|                                                                                                                                        | <p><b>Шаг 5</b><br/>Достаньте каждую пробирку из центрифуги и <b>проверьте</b>, сформировался ли плотный осадок и прозрачная надосадочная жидкость.</p>                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Декантируйте (слейте) образец, перевернув пробирку вверх дном</p>   | <p><b>Шаг 6</b><br/> <b>Снимите крышку с каждой пробирки и декантируйте (слейте)</b> надосадочную жидкость в пробирку для предварительной обработки <b>Transplant Pretreatment Tube</b>, когда анализатор ARCHITECT iSystem будет готов к загрузке образцов.<br/> <b>Предупреждение:</b> не взмучивайте осадок. <b>Не пипетируйте надосадочную жидкость</b>, в этом случае вы не взмутите осадок.<br/> <b>Примечание:</b> для каждого образца используйте новую пробирку для предварительной обработки Transplant Pretreatment Tube.<br/> <b>Предупреждение:</b> после предварительной обработки образцов, исследуемых на такролимус на анализаторе ARCHITECT iSystem, можно использовать только пробирки Transplant Pretreatment Tube (катал.номер 1P06-01). Если в тесте ARCHITECT Tacrolimus не используются пробирки Transplant Pretreatment Tube, это может повлиять на надежность результатов других тестов ARCHITECT.</p> <p><b>Предупреждение:</b> все предварительно обработанные образцы (образцы крови пациентов, калибраторы или контроли) должны быть протестированы в течение <b>30 минут</b> после декантирования в пробирки Transplant Pretreatment Tube и загрузки в анализатор ARCHITECT iSystem. Все образцы для теста ARCHITECT Tacrolimus должны быть загружены в приоритетные позиции. Загрузка в приоритетные позиции предотвращает испарение, которое влияет на результаты теста. В систему i2000 можно загрузить одновременно не более 100 образцов для теста Tacrolimus. Информацию о порядке загрузки образцов см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.</p> |
|                                                                                                                                                        | <p><b>Шаг 7</b><br/> <b>Перемешивайте на вортексе</b> пробирку Transplant Pretreatment Tube <b>5 – 10</b> секунд.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                       | <p><b>Шаг 8</b><br/> <b>Установите</b> пробирку Transplant Pretreatment Tube в штатив для образцов ARCHITECT.<br/> <b>Примечание:</b> установите пробирку Transplant Pretreatment Tube в штатив так, чтобы она касалась дна штатива.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Устранение проблем ARCHITECT Tacrolimus

| Наблюдение                                                                            | Возможная причина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Исправление                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Образец не гомогенный.                                                                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. До пипетирования образец был недостаточно перемешан.</li> <li>2. Неправильный тип пробирки.</li> </ol>                                                                                                                                                                                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тщательно перемешайте образец, переворачивая пробирку минимум 5-10 раз.</li> <li>2. Используйте пробирку EDTA для сбора образца.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| В центрифужную пробирку добавлен неправильный объем образца и/или реагента осаждения. | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Неправильная технология пипетирования.</li> <li>2. Неправильные установки объема пипетирования.</li> <li>3. Использование неоткалиброванной пипетки.</li> <li>4. Из репитера-пипетки протек реагент осаждения.</li> <li>5. Не прокачали пузырьки после наполнения репитера-пипетки.</li> </ol> | <p>После изучения приведенных ниже инструкций пипетируйте новую аликвоту образца в новую центрифужную пробирку и проведите заново процедуру предварительной обработки.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Не используйте пипетки с вытеснением дополнительным выдуванием, предварительно смоченные наконечники или риверсивную пипетку. Не аспирируйте избыточный объем образца.</li> <li>2. Проверьте правильность установки объема пипетки.</li> <li>3. Используйте откалиброванную пипетку.</li> <li>4. Не кладите наполненную репитер-пипетку на лабораторный стол.</li> <li>5. Прокачайте пузырьки из репитера-пипетки до добавления реагента осаждения к пробам.</li> </ol> |
| После перемешивания на вортке предварительно обработанный образец не гомогенный.      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. После добавления реагента осаждения была задержка перемешивания на вортке.</li> <li>2. Недостаточное перемешивание на вортке.</li> </ol>                                                                                                                                                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пипетируйте новую аликвоту образца в новую центрифужную пробирку и проведите снова процедуру предварительной обработки.</li> <li>2. Взмутите неперемешанный образец, перевернув пробирку и постучав по её доньшку, затем снова перемешайте образец на вортке.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Неправильные/невоспроизводимые результаты.*                                           | Образец не был протестирован в течение 30 минут после декантирования и загрузки на борт.                                                                                                                                                                                                                                                 | Пипетируйте новую аликвоту образца в новую центрифужную пробирку и проведите снова процедуру предварительной обработки. Примечание: все калибраторы, контроли и образцы пациентов должны загружаться в приоритетные позиции.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

\* Примечание: все действия, описанные в колонке «Причина», могут вести к получению неправильных/невоспроизводимых результатов, хотя этого можно и не наблюдать.

ARCHITECT  
Tacrolimus  
Troubleshooting Guide

### Устранение проблем ARCHITECT Tacrolimus

| Наблюдение                                                                             | Возможная причина                                                                                                                                                                                                                                                          | Исправление                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Осадок сформировался неплотно или надосадочная жидкость непрозрачная.                  | Неправильное время центрифугирования.                                                                                                                                                                                                                                      | Центрифугируйте образец 4 минуты.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Надосадочная жидкость непрозрачная и не бесцветная.                                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Неправильное соотношение образца и реагента осаждения.</li> <li>2. Недостаточное перемешивание на вортексе.</li> <li>3. Неправильное время центрифугирования.</li> <li>4. Использован неправильный реагент осаждения.</li> </ol> | Пипетируйте новую аликвоту образца в новую центрифужную пробирку и проведите заново процедуру предварительной обработки.                                                                                                                                                               |
| Фрагменты клеток в надосадочной жидкости после декантирования.                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Неправильное время центрифугирования.</li> <li>2. Пипетирование надосадочной жидкости вместо сливания.</li> </ol>                                                                                                                | Пипетируйте новую аликвоту образца в новую центрифужную пробирку и проведите заново процедуру предварительной обработки.                                                                                                                                                               |
| Ошибка аспирации образца.                                                              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пробирка Transplant Pretreatment Tube неправильно установлена в штативе.</li> <li>2. Недостаточное количество надосадочной жидкости из-за неправильного времени центрифугирования.</li> </ol>                                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Установите пробирку Transplant Pretreatment Tube прочно так, чтобы она касалась дна штатива.</li> <li>2. Пипетируйте новую аликвоту образца в новую центрифужную пробирку и проведите заново процедуру предварительной обработки.</li> </ol> |
| Пробирка Transplant Pretreatment Tube не фиксирована в штативе.                        | Пробирка Transplant Pretreatment Tube неправильно установлена в штатив.                                                                                                                                                                                                    | Прочно установите в штативе пробирку Transplant Pretreatment Tube так, чтобы она касалась дна штатива.                                                                                                                                                                                 |
| В штативе вместо пробирки Transplant Pretreatment Tube находится чашечка для образцов. | Использована чашечка для образцов вместо пробирки Transplant Pretreatment Tube.                                                                                                                                                                                            | Обратитесь к представителю Abbott или в службу технической поддержки ARCHITECT.                                                                                                                                                                                                        |
| На игде отбора образца солевые отложения.                                              | Не использовали пробирки Transplant Pretreatment Tube.                                                                                                                                                                                                                     | Обратитесь к представителю Abbott или в службу технической поддержки ARCHITECT.                                                                                                                                                                                                        |

\* Примечание: все действия, описанные в колонке «Причина», могут вести к получению неправильных/невоспроизводимых результатов, хотя этого можно и не наблюдать.

Всего прошито, пронумеровано  
и скреплено печатью

20 листов

Подпись



