

УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ООО «Сименс»
Сектор здравоохранения



Е.Е. Городный

2012 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Реагенты и калибраторы
для биохимических анализаторов серии «Dimension» («Дименшн»),
производства: Siemens Healthcare Diagnostics Inc. США

2012

Оглавление

Реагенты и калибраторы для биохимических анализаторов серии «Dimension» («Дименшн»):

1. Реагент для определения Микофеноловой кислоты (MPAT Мусcophenolic Acid)	3.
2. Реагент для определения Сиролимуса (SIRO Sirolimus)	15.
3. Калибратор для Билирубина (TBI/DBI CAL Bilirubin calibrator)	27.
4. Калибратор для Микофеноловой кислоты (MPAT CAL Мусcophenolic Acid calibrator)	29.
5. Калибратор для Сиролимуса (SIRO CAL Sirolimus calibrator)	31.
6. Калибратор для ферментов 1 (ENZ I CAL Enzyme I calibrator)	33.

2. Реагент для определения Сиролимуса (SIRO Sirolimus).

Назначение:

Тест SIRO для *in vitro* диагностики.

Предназначен для количественного определения сиролимуса в сыворотке и плазме крови человека на биохимических анализаторах Dimension.

Измерения сиролимуса используются для контроля лечения сиролимусом у пациентов после пересадки почек.

Общая информация:

Сиролимус (Рапамицин, Рапамун) - гидрофобный, макроциклический триен лактон, продуцируемый актиномицетами, *Streptomyces hygroscopicus*. Он относится к семейству липофильных молекул, несущих 12-, 14- или 16- членные лактонные кольца, замещаемые гидроксильными, метиловыми или этиловыми группами, а также карбонильными функциями с одним, двумя или тремя углеводородными фрагментами. Сиролимус разрешен к применению в комбинации с циклоспорином, а также в качестве заменителя ингибиторов кальциневрина для снижения нефротоксичности этих соединений. В последнее время сиролимус все чаще используется в качестве ингибитора кальциневрина.¹ При использовании совместно с циклоспорином и кортикостероидами, он снижает вероятность острого отторжения органов реципиентов после пересадки почек, не увеличивая общее количество осложнений.

Сиролимус выпускается в двух формах для орального приема - жидкий раствор и таблетки. Этот лекарственный препарат в основном распределяется в эритроцитах (приблизительно 95 %), несмотря на то, что коэффициент распределения в плазме у стабильных пациентов после пересадки почки колеблется в широких пределах.

Метаболизм, в основном, осуществляется микросомальными системами печени и кишечника, в частности CYP3A4. Сиролимус выводится из организма, главным образом, с желчью и калом, а период полувыведения составляет от 35 до 95 часов (в среднем, 60 часов).

Пациенты, принимающие сиролимус, часто нуждаются в терапии, предусматривающей контрмеры для поддержания липидного обмена. У пациентов, проходящих лечение сиролимусом на протяжении первых шести месяцев после пересадки, в 46 - 80 % случаев наблюдалась гиперхолестеринемия, а в 43 - 78 % случаев - гипертриглицеридемия. Обратимый синдром зависимой от концентрации миелосупрессии наблюдался у 61 % пациентов, проходящих лечение сиролимусом.

Принципы выполнения процедуры:

В автоматическом тесте Dimension SIRO используется метод иммуноанализа, в котором свободные и связанные с сиролимусом конъюгаты антитело-фермент отделяются друг от друга под воздействием магнитных частиц. Данный тест выполняется с помощью метод-специфичного картриджа с реагентами Flex. В картридже Flex содержится реагент для предварительной обработки, конъюгат антитело-B-галактозидаза, сиролимус, иммобилизованный на частицах двуокиси хрома, субстрат хлорфенол красного B-d-галактопиранозид (CPRG) и дилуэнт для смачивания таблеток.

Для выполнения теста SIRO необходимо должным образом установить пробирку (или чашечку SSC), содержащую пробу цельной крови, и картридж с реагентами SIRO Flex на анализатор Dimension.

Анализатор Dimension перемешивает и анализирует образец цельной крови. Затем лизированный образец перемешивается с конъюгатом антитело-фермент.

Присутствующий в образце сиролимус связывается с реагентом, содержащим конъюгат сиролимус-антитело. Покрытые сиролимусом магнитные частицы добавляются в

микофеноловой кислоты может иметь особенно важное значение для популяций пациентов, у которых возможна вариабельность фармакокинетических характеристик, например, у пациентов после трансплантации, детей, пациентов с измененной желудочно-кишечной абсорбцией, а также у пациентов с подозрением на фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств, и в результате существенного изменения схемы приема иммунодепрессантов. Исследования пациентов, проходящих различные схемы лечения ММФ, указывают на то, что мониторинг может быть полезным для управления монотерапией ММФ или для управления лечением пациентов, принимающих другие первичные иммунодепрессанты. Например, параллельная терапия такролимусом приводит к более высоким концентрациям микофеноловой кислоты, чем при параллельной терапии циклоспорином.

Принципы выполнения процедуры:

Методология МФК основана на технологии гомогенного иммунотеста с турбидиметрическим ингибированием и латексным усилением (PETINIA), в котором используется конъюгат синтетических частиц-микофеноловой кислоты (PR) и моноклональное специфичное антитело микофеноловой кислоты (Ab). Присутствующая в образце микофеноловая кислота конкурирует с микофеноловой кислотой за свободное антитело на частицах, снижая, тем самым, скорость агрегации. Таким образом, скорость агрегации обратно пропорциональна концентрации микофеноловой кислоты в образце. Скорость агрегации измеряется с помощью бихроматических турбидиметрических значений при длинах волн 340 нм и 700 нм.

Микофеноловая кислота + PR

+ Ab

Комплекс PR-Ab + антитело микофеноловой кислоты (рассеивает свет при 340 нм)

Реагенты

Ячейки	Форма	Компонент	Концентрация [^]	Источник
1,2d	Жидкость	Реагент с частицами	5.0 мг/мл	
4,5d	Жидкость	Реагент с антителами	0.100 мг/мл	Мыши,
7,8	Жидкость	Буфер		

- Ячейки последовательно пронумерованы, начиная с широкой стороны картриджа.
- Реагент с антителами и реагент с частицами поставляются в наборе. Титр антител и концентрация реагента с частицами зависят от лота.
- Номинальное значение на ячейку в картридже.
- Также содержит стабилизаторы и консерванты.

Информация по безопасности

Обладает раздражающим действием. Содержит смесь 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-она и

2-метил-2Н-изотиазол-3-она (3:1).

R43: Может вызвать раздражение кожных покровов.

S24: Избегать попадания на кожу.

S37: При работе надевать защитные перчатки.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) см. на сайте www.siemens.com/diagnostics.

Меры предосторожности: В используемых кюветах содержатся жидкости человеческого происхождения; во избежание попадания на кожу или проглатывания с материалом следует обращаться в соответствии с надлежащей лабораторной практикой. Только для *in vitro* диагностики.

Приготовление реагента: Все реагенты поставляются в жидком виде и готовы к применению.

Хранить при: 2 - 8 °C

Срок хранения: См. срок годности, указанный на упаковке отдельных не вскрытых картриджей с реагентами. В запечатанных ячейках на анализаторе стабильность сохраняется 7 дней.

Стабильность открытых ячеек: 3 дня для ячеек 1-8

Сбор образцов и работа с образцами: Рекомендованные типы образцов: сыворотки и плазмы ЭДТА.

Образцы сыворотки и плазмы следует собирать с использованием рекомендованных процедур по сбору диагностических проб крови с помощью венопункции. 16 Следуйте инструкциям по эксплуатации и обработке, которые входят в комплект поставки прибора для сбора образцов. 17 Прежде чем приступить к центрифугированию, дождаться надлежащего свертывания образцов. Образцы сыворотки или плазмы следует отделить от клеток как можно скорее после сбора, не позже чем через два часа. 18 В образцах не должно быть твердых веществ. Стабильность микофеноловой кислоты в плазме сохраняется в течение восьми часов при комнатной температуре¹³, четырнадцати дней при 2 - 8 °C, и восемнадцати месяцев при -20 °C. Оценка оптимального времени для сбора образцов не проводилась. Комплексная фармакокинетика метаболизма ММФ, а также тип пересаживаемого органа, раса, время после операции по пересадке и параллельный прием других препаратов влияют на концентрации МФК в плазме крови.

Не следует производить сбор проб во время внутривенного введения CellCept®, а также во время первых десяти (10) минут после прекращения введения этого препарата. В это время мофетила микофенолат может все еще присутствовать в образце (см. информацию о препарате CellCept® для внутривенного введения). CellCept® является зарегистрированной торговой маркой компании Roche Pharmaceuticals.

Процедура количественного определения

Предоставляемые материалы

Картридж с реагентами Dimension MPAT Flex, Кат. № DF1155

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

Калибратор Dimension MPAT, Кат. № DC115 Материалы для контроля качества

Этапы анализа

Анализатор Dimension автоматически выполняет забор проб, дозирование реагента, перемешивание и обработку. За подробной информацией о выполнении этой процедуры, обратитесь к руководству оператора, прилагаемому к анализатору Dimension.

Условия проведения анализа

	Кювета 1	Кювета 2
Объем образца	5 мкл	35 мкл (из кюветы 1)
Объем буферного раствора	190 мкл	152 мкл
Объем реагента с частицами	80 мкл	64 мкл
Объем антитела	70 мкл	70 мкл

Температура 37 °C
 Время реакции 7 минуты
 Длина волны 340 и 700 нм
 Тип измерения Турбидиметрический

Калибровка
 Диапазон измерения 0.2 - 30.0 мкг/мл [0.62 - 93.60 пмоль/л]^e
 Калибровочный материал Калибратор Dimension MPAT, Кат. № DC115
 Схема калибровки 5 уровней, n = 2
 Единицы измерения мг/мл [мкмоль/л] (мкг/мл x 3.12 = мкмоль/л)
 Стандартные уровни калибровки 0.0, 0.7, 2.3, 6.7, 30.0 мкг/мл [0.00, 2.18, 7.18, 20.90, 93.60 мкмоль/л]
 Интервал калибровки
 Повторная калибровка требуется

Каждые 30 дней для каждого лота

- Для каждого нового лота картриджей с реагентами Flex
- После ремонта или обслуживания, если это необходимо по результатам контроля качества
- В соответствии с лабораторными требованиями к проведению процедур контроля качества
- При необходимости, в соответствии с государственными нормативными требованиями

Установленные коэффициенты C0 338,8 C3 1,739
 C1 -347.0 C4 0.5
 C2 -0,892

е. Международные единицы измерения [единицы SI] приводятся в квадратных скобках.

Контроль качества

Соблюдайте все государственные нормативные акты или требования по аккредитации, касающиеся интервалов проведения контроля качества. Как минимум один раз в день необходимо проводить анализ двух уровней материала контроля качества (КК) с известными концентрациями микофеноловой кислоты. Если полученные результаты выходят за пределы допустимых отклонений, необходимо следовать внутренним процедурам контроля качества, установленным лабораторией.

Результаты: Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию микофеноловой кислоты в мкг/мл [мкмоль/л] с помощью схемы расчета, описанной в Руководстве оператора к анализатору Dimension.

Результаты данного теста всегда должны оцениваться в комплексе с историей болезни пациента, результатами клинических обследований и другими данными.

Аналитический диапазон (AMR): 0.2 - 30.0 мкг/мл [0.62 - 93.60 мкмоль/л]

Этот диапазон представляет собой диапазон значений аналита, который может быть измерен непосредственно по образцу без разведения или предварительной обработки, в рамках стандартного аналитического процесса, и соответствует диапазону измерений.

- Образцы с результатами, превышающими 30.0 мкг/мл [93.60 мкмоль/л] отображаются в отчетах как "Above Assay Range" (Выше диапазона измерений); их необходимо развести и исследовать повторно.

Ручное разведение:

Перемешайте одну часть калибратора Dimension® MPAT, Уровень 1 (0.0 мкг/мл) [0.0 мкмоль/л] с одной частью образца пациента. Введите коэффициент разведения = 2 и проведите повторный анализ. Полученные значения необходимо умножить на коэффициент разведения. Для данного метода дальнейшее разведение не рекомендуется.

Автоматическое разведение:

Не рекомендуется. Данный метод несовместим с функцией автоматического разведения.

- Образцы с результатами ниже 0.2 мкг/мл [0.62 мкмоль/л] должны отображаться в отчетах как "меньше 0.2 мкг/мл [0.62 мкмоль/л]".

Ограничения процедуры

Система выдачи отчетов анализатора содержит флаги и комментарии с информацией для пользователя об ошибках обработки данных анализатором, состоянии прибора и потенциальных ошибках в результатах определения МФК. Значение флагов и комментариев в отчетах см. в Руководстве оператора, прилагаемом к вашему анализатору Dimension. Со всеми отчетами, содержащими флаги и/или комментарии, необходимо обращаться в соответствии с процедурным руководством лаборатории.

О неисправной работе системы можно говорить в том случае, если на протяжении 5 тестов наблюдается следующая прецизионность:

Концентрация МФК	Допустимое максимальное
2,3 мкг/мл [7,18 мкмоль/л]	>zn 0a,ч34e нмикег/ мСлD [1,05 мкмоль/л]
6.7 мкг/мл [20.90 мкмоль/л]	> 0.84 мкг/мл [2.61 мкмоль/л]

Образцы пациентов могут содержать гетерофильные антитела, вступающие в реакцию в иммунотестах, в результате чего могут быть получены завышенные или заниженные результаты. Тест-система позволяет свести к минимуму воздействие гетерофильных антител на результаты анализа. Тем не менее, нельзя гарантировать полное исключение этой интерференции из всех проб пациентов.

Результаты теста, противоречащие клинической картине и истории болезни пациента, необходимо интерпретировать с осторожностью.19, 20

Ожидаемые значения

ОСТОРОЖНО

Оптимальный диапазон концентрации микофеноловой кислоты в плазме или сыворотке крови с помощью данного теста не определялся. Оптимальные диапазоны концентраций изменяются в зависимости от конкретного теста, а, следовательно, должны определяться для каждого такого теста индивидуально. Значения, полученные с помощью различных методов исследования, нельзя взаимозаменять, поскольку их перекрестная реактивность с метаболитами отличается. Также нельзя взаимозаменять поправочные коэффициенты. Каждая лаборатория должна учитывать особенности используемого метода при интерпретации результатов. Каждое учреждение должно установить интервалы нормальных значений, основанные на данных, применимых к конкретному тесту, и другие факторы, имеющие отношение к исследуемой популяции пациентов. Оптимальный диапазон значений зависит от клинического состояния пациента, индивидуальных различий в чувствительности к иммуносупрессивным и нефротическим воздействиям микофеноловой кислоты, одновременного приема других иммунодепрессантов, времени после пересадки и ряда других факторов. Таким образом, индивидуальные значения МФК не могут использоваться в качестве единственного индикатора для изменения схемы лечения. Необходимо тщательно оценивать клиническое состояние каждого пациента до внесения изменений в схему его лечения. Исследования показали снижение случаев отторжения в первые месяцы после трансплантации при предварительном введении концентраций МФК (измеренных с помощью ВЭЖХ) > 1.3 мкг/мл [4.1 мкмоль/л] с одновременным введением циклоспорина, и > 1.9 мкг/мл [5.9 мкмоль/л] с одновременным введением такролимуса. Верхний терапевтический предел, основанный на развитии токсичности, не был определен однозначно.

Технические характеристики

Ниже приводятся стандартные технические характеристики анализатора для клинической биохимии Dimension.

Прецизионность (воспроизводимость)^f

	Среднее	Стандартное отклонение (% CV)	
Материал	мг/мл [мкмоль/л]	Воспроизводимость	Внутрилабораторная
Пул плазмы 1	1.0 [3.12]	0.05 [0.16] (4.9)	0.06 [0.19] (6.2)
Пул плазмы 2	7.9 [24.62]	0.18 [0.56] (2.2)	0.30 [0.94] (3.9)
Пул плазмы 3	25.5 [79.62]	0.82 [2.56] (3.2)	0.87 [2.71] (3.4)

f. Применялись требования EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам (NCCLS)²¹. Исследование проводилось каждый день, в двух отдельных постановках, с двумя различными образцами для исследования, для каждого исследуемого материала в течение 20 дней.

Сравнение методов Статистика регрессии

Сравнительный метод	Угловой коэффициент	Смещение по оси ординат мкг/мл [мкмоль/л]	Коэффициент корреляции	n
ВЭЖХ/ЖХ-МС (только МФК)				
Все	1.09	0.28 [0.87]	0.995	315h
Почки	1.08	0.27 [0.84]	0.995	120

Печень	1.18	0.18 [0.56]	0.995	91
Сердце	1.12	0.17 [0.53]	0.985	104
ВЭЖХ (включает в себя метаболит ацил глюкуронида)				
Все	1.04	0.14 [0.44]	0.995	162
Почки	1.02	0.30 [0.94]	0.995	69
Печень	1.16	-0.08 [-0.25]	1.000	43
Сердце	1.08	- 0.02 [-0.06]	0.990	50

g. Применялись требования EP9-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам (NCCLS)22. Для корректировки линии регрессии использовался обычный метод наименьших квадратов.

h. Диапазон значений Dimension MPAT в исследовании корреляции составил 0.2 - 29.5 мкг/дл [0.62 - 92.04 мкмоль/л].

Количество индивидуальных пациентов (взрослых, от 17 - 74 лет), представленных в вышеуказанных сравнениях методов, для каждой группы после пересадки составляет: 115 (Почки); 64 (Печень); 86 (Сердце).

Специфичность

Интерференция - Гемолиз, Иктеричность, Липемия (HIL)

Метод MPAT был оценен на интерференцию в соответствии со стандартом CLSI/NCCLS EP7-A2.23 Отклонение представляет собой несоответствие результатов контрольного образца (без вещества, влияющего на результат) и исследуемого образца (содержащего вещество, влияющее на результат), выраженное в процентах. Отклонение, превышающее 10 %, принимается за интерференцию.

Исследованное вещество	Концентрация вещества	Микофеноловая кислота мкг/мл [мкмоль/л]	Отклонение* %
Гемоглобин (гемолизат)	Гемоглобин (мономер)	2.0 [6.24]	< 10
	1000 мг/дл [0.62 ммоль/л]	5.0 [15.6]	< 10
Билирубин	80 мг/дл [1368 мкмоль/л]	2.0 [6.24]	< 10
(неконъюгированный)		5.0 [15.6]	< 10
Билирубин	80 мг/дл [1368 мкмоль/л]	2.0 [6.24]	< 10
(конъюгированный)		5.0 [15.6]	< 10
Липемия	1000 мг/дл [11.3 ммоль/л]	2.0 [6.24]	10
(Интралипид®)		5.0 [15.6]	< 10

Intralipid® является зарегистрированной торговой маркой компании Fresenius Kabi AG, Бад Хомбург, Германия.

***На основании этого отклонения не следует корректировать результаты анализа.**

Вещества, не влияющие на результаты анализа

Следующие вещества, присутствующие в плазме в указанных концентрациях, не влияют на результаты теста МРАТ. Погрешности (отклонения) в результате воздействия этих веществ составляют менее 10 % при концентрациях микофеноловой кислоты 5.0 мкг/мл [15.60 мкмоль/л]. Выбранные соединения также были исследованы при концентрации 2.0 мкг/мл [6.24 мкмоль/л].

Вещество	Исследованная Концентрация	Единицы СИ
Ацетаминофен	20 мг/дл	1324 мкмоль/л
Ацикловир*	1000 мкг/мл	4.44 ммоль/л
Альбутерол*	1.0 мг/мл	4.18 ммоль/л
Амикацин	8.0 мг/дл	137 мкмоль/л
Амфотерицин В*	100 мкг/мл	108,2 мкмоль/л
Ампициллин	5.3 мг/дл	152 мкмоль/л
Аскорбиновая кислота	6.0 мг/дл	342 мкмоль/л
Азатиоприн	1.0 нг/мл	3.61 нмоль/л
Кофеин	6.0 мг/дл	308 мкмоль/л
Карбамазепин	3.0 мг/дл	127 мкмоль/л
Цефаклор	1.0 мг/мл	2.72 ммоль/л
Цефазолин	1.0 мг/мл	2.10 ммоль/л
Хлорамфеникол	5.0 мг/дл	155 мкмоль/л
Хлодиазепоксид	1.0 мг/дл	33,3 мкмоль/л
Хлоропромазин	0.2 мг/дл	6,27 мкмоль/л
Холестерин	500 мг/дл	12.9 ммоль/л
Циметидин	2 мг/дл	79,2 мкмоль/л
Ципрофлоксацин*	40 мкг/мл	121 мкмоль/л
Клофибрат	0.25 мг/мл	1.03 ммоль/л
Клонидин	0.5 мг/мл	1.88 ммоль/л
Креатинин	30 мг/дл	2652 мкмоль/л
Циклофосфамид	1.0 мг/мл	3.58 ммоль/л
Циклоспорин*	0.005 мг/мл	4,16 мкмоль/л
Декстран	40 6000 мг/дл	1500 мкмоль/л
Диазепам	0.51 мг/дл	18 мкмоль/л
Дигоксин	6.1 нг/мл	7.8 нмоль/л
Дифенилгидрамин	1.0 мг/мл	3.43 ммоль/л
Дизопирамид*	1.0 мг/мл	2.95 ммоль/л
Эфедрин	1.0 мг/мл	6.05 ммоль/л
Эритромицин	6.0 мг/дл	81,6 мкмоль/л
Этанол	400 мг/дл	86.8 ммоль/л
Этосукцимид	25.0 мг/дл	1770 мкмоль/л
Эверолимус*	9,0 мкг/мл	9,39 мкмоль/л
Флуконазол*	100 мкг/мл	326,5 мкмоль/л
Флукотозин*	240 мкг/мл	1.86 ммоль/л
5-Флуороурацил	1.0 мг/мл	7.69 ммоль/л
Фуросемид	6.0 мг/дл	181 мкмоль/л
Ганцикловир*	1100 мкг/мл	4309,8 мкмоль/л

Гентамицин	1.0 мг/дл	21 мкмоль/л
Гризеофульвин	0.5 мг/мл	1.42 ммоль/л
Гепарин	3.0 Е/мл	3000 Е/л
Гидралазин*	1.0 мг/мл	5.09 ммоль/л
Гидрохлоротиазид*	0.25 мг/мл	840 мкмоль/л
Ибупрофен	50.0 мг/дл	2425 мкмоль/л
Иммуноглобулин	G 5 г/дл	50 г/л
Индометацин	0.2 мг/мл	559 мкмоль/л
Изониазид*	1.0 мг/мл	7.29 ммоль/л
Изопротеренол*	0.25 мг/мл	1.18 ммоль/л
Итраконазол*	50 мкг/мл	70,85 мкмоль/л
Канамицин	1.0 мг/мл	1.72 ммоль/л
Кетконазол*	100 мкг/мл	188,2 мкмоль/л
Лидокаин	1.2 мг/дл	51,2 мкмоль/л
Литий	2.2 мг/дл	3.2 ммоль/л
Метициллин	0.5 мг/мл	1.31 ммоль/л
Метотрексат	1.0 мг/мл	2.20 ммоль/л
Метилпреднизолон	1.0 мг/мл	2.67 ммоль/л
Метоклопрамид*	1.0 мг/мл	2.97 ммоль/л
Метопролол	1.0 мг/мл	1.46 ммоль/л
Миконазол*	1.0 мг/мл	2.09 ммоль/л
Надолол*	1.0 мг/мл	3.23 ммоль/л
Напроксен*	1.0 мг/мл	4.34 ммоль/л
Неомицин*	1.0 мг/мл	1.10 ммоль/л
Ниацин*	1.0 мг/мл	8.12 ммоль/л
Никотин	0.10 мг/дл	6,2 мкмоль/л
Нифедипин	0.25 мг/мл	722 мкмоль/л
ОКТЗ*	6.0 мкг/мл	40 нмоль/л
Пенициллин	G 25 Е/мл	25000 Е/л
Пентобарбитал	8.0 мг/дл	354 мкмоль/л
Фенобарбитал	10.0 мг/дл	431 мкмоль/л
Фенилефрин	1.0 мг/мл	4.91 ммоль/л
Фенитоин*	5.0 мг/дл	198 мкмоль/л
Пиперациллин	1.0 мг/мл	1.85 ммоль/л
Преднизолон*	0.25 мг/мл	694 мкмоль/л
Преднизон	0.25 мг/мл	697 мкмоль/л
Примидон*	4.0 мг/дл	183 мкмоль/л
Пробукол*	0.2 мг/мл	387 мкмоль/л
Прокаинамид*	1.0 мг/мл	3.67 ммоль/л
Прометазин	1.0 мг/мл	3.12 ммоль/л
Пропанолол	0.25 мг/мл	845 мкмоль/л
Пропоксифен	0.16 мг/мл	4,91 мкмоль/л
Белок (Альбумин)	4.7 г/дл	47 г/л
Белок (общий)	11.4 г/дл	114 г/л
Ранитидин*	1.0 мг/мл	2.85 ммоль/л
Ревматоидный фактор	580 МЕ/мл	580 000 МЕ/л
Рифампин*	100 мкг/мл	21,5 мкмоль/л
Салициловая кислота	60 мг/дл	4.34 ммоль/л
Сиролимус*	50 мкг/мл	55,0 мкмоль/л
Стрептомицин	1.0 мг/мл	1.37 ммоль/л
Сульфахиноксалин*	1.0 мг/мл	3.10 ммоль/л
Такролимус	0.0005 мг/мл	6.22 нмоль/л

Теофиллин	4.0 мг/дл	222 мкмоль/л
Тобрамицин*	100 мкг/мл	13,9 мкмоль/л
Триамтерен	1.0 мг/мл	3.95 ммоль/л
Триглицериды	2500 мг/дл	28.3 ммоль/л
Мочевина	500 мг/дл	83.3 ммоль/л
Мочевая кислота	20 мг/дл	1190 мкмоль/л
Вальпроевая кислота	50 мг/дл	3467 мкмоль/л
Ванкомицин*	630 мкг/мл	3.99 мкмоль/л

*соединения, также исследованные при концентрации 2.0 мкг/мл

Перекрестная реактивность

Перекрестная реактивность следующих метаболитов микофеноловой кислоты была исследована в присутствии 0.0 и 5.0 мкг/мл [15.6 мкмоль/л] микофеноловой кислоты. Процент перекрестной реактивности был подсчитан следующим образом:

$$\text{Перекрестная реактивность (\%)} = \frac{\text{измеренный аналит}}{\text{добавленный метаболит}} - X 100$$

Концентрация МФК: 0,0 мкг/мл [0 мкмоль/л]

Метаболит микофеноловой кислоты	Исследованная концентрация метаболита мкг/мл [мкмоль/л]	Перекрестная реактивность %
МФК ацил глюкуронид	1.0 [3.1]	59,3
	5.0 [10.1]	64.5
	25.0 [50.4]	53.1

Концентрация МФК: 5,0 мкг/мл [15,6 мкмоль/л]

Метаболит микофеноловой кислоты	Исследованная концентрация метаболита мкг/мл [мкмоль/л]	Перекрестная реактивность %
МФКГ	1000.0 (1850)	0.6
МФК ацил глюкуронид	1.0 [3.1]	36.8
	5.0 [10.1]	42.0
	25.0 [50.4]	46.1
Мофетила микофенолат (исходное соединение)	25.0 [57.7]	30.5
	50.0 [115.3]	28.6

Результат

Известные количества МФК были добавлены в плазму ЭДТА, чтобы получить образцы с концентрациями 1.0, 5.0, 10.0 и 30.0 мкг/мл [3.12, 15.60, 31.20 и 93.6 мкмоль/л]. Было проведено измерение концентраций в образце и получены результаты измерений в процентах в пределах от 97 % до 104 %. Среднее значение составило 100.5 %.

$$\text{Результат \%} = \frac{\text{Полученное значение} - \text{Исходная точка}}{\text{Добавленный объем}} \times 100$$

Ожидаемое значение (мкг/мл)	Полученное значение (мкг/мл)	Результат (%)
1.0 [3.12]	1.0 [3.12]	102
5.0 [15.60]	4.9 [15.29]	99
10.0 [31.20]	10.4 [32.45]	104
30.0 [93.60]	29.1 [90.79]	97

Функциональная чувствительность: 0.2 мкг/мл [0.62 мкмоль/л]

Функциональная чувствительность соответствует минимальной концентрации с полученным коэффициентом вариации 20 %.

Предел обнаружения и Предел измерения холостой пробы²⁴:

Предел обнаружения (LoD) микофеноловой кислоты составляет 0.12 мкг/мл [0.37 мкмоль/л] и был определен в соответствии с требованиями EP17-A Института клинических лабораторных стандартов (CLSI). Процент ложноположительных результатов (a) составил менее 5 %, а ложно отрицательных (fi) менее 5 %. Измерение проводилось с помощью 120 определений с использованием 1 холостого образца и 3 образцов с низким уровнем концентрации. Предел измерения холостой пробы (LoB) составляет 0.08 мкг/мл [0.25 мкмоль/л].

Список литературы

1. Srinivas T, Kaplan B and Meier-Kriesche H., *Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation. Expert Opinions in Pharmacotherapy.* 2003 4(12): 2325-2345.
2. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet.* 1995;345/8961:1321-1325.
3. Sollinger HW for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation.* 1995;60/3:225-232.
4. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. *A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation.* 1998;66/4:507-515.
5. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CD, et al. *Mechanisms of action of mycophenolic acid.* In: Allison AC, Lafferty K, Fliri H, eds. *Immunosuppressive and Antiinflammatory Drugs.* New York, NY: The New York Academy of Sciences; 1993;696:63-87.
6. Wu JC. *Mycophenolate mofetil: Molecular mechanisms of action. Perspect Drug Discovery Design.* 1994;2:185-204.
7. Shaw LM, Nicholls A, Hale M, et al. *Therapeutic monitoring of mycophenolic acid: A consensus panel report. Clin Biochem.* 1998;31/5:317-322.
8. Bullingham RES, Nicholls AJ, Kamm BR. *Clinical pharmacokinetics of mycophenolic mofetil. Clin Pharmacokinet.* 1998;34/6:429-455.
9. Schiitz E, Shipkova M, Armstrong VW, et al. *Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: comparison of HPLC and immunoassay reveals new MPA metabolites. Transplant Proc.* 1998;30:1185-1187.
10. Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Niedmann PD, Schiitz E, Brenner-Weiss G, Voihsel M, Braun F Oellerich M. *Identification of glucoside and carboxyl-linked glucuronide conjugates of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. Br J Pharmacol.* 1999;126/5:1075-1082.
11. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, et al. *Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. Am J Transplant* 2003; 3:534.
12. Nowak I, Shaw LM. *Mycophenolic acid binding to human serum albumin: Characterization and relation to pharmacodynamics. Clin Chem.* 1995;41/7:1011-1017.
13. Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. *Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a roundtable discussion. Ther Drug Monit.* 2001; 23: 305
14. van Gelder T and Shaw LM. *The Rationale for and limitations of therapeutic drug monitoring for mycophenolate mofetil in transplantation. Transplantation.* 2005; 80 (2S); S244-253.
15. van Gelder T, LeMeur Y Shaw L, et al. *Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. Ther. Drug Monit.* 2006; 28 (2): 145-154.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Fourth Edition. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA, 2003.*

17. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard—Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA, 2003.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Standard—Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
19. Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays. *Clin. Chem* 1999; 45:7;942-956.
20. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem* 1992; 38:1737-1742.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2004.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA, 2002.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA 2002.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. CLSI/NCCLS document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA 2004.

2. Реагент для определения Сиролимуса (SIRO Sirolimus).

Назначение:

Тест SIRO для *in vitro* диагностики.

Предназначен для количественного определения сиролимуса в сыворотке и плазме крови человека на биохимических анализаторах Dimension.

Измерения сиролимуса используются для контроля лечения сиролимусом у пациентов после пересадки почек.

Общая информация:

Сиролимус (Рапамицин, Рапамун) - гидрофобный, макроциклический триен лактон, продуцируемый актиномицетами, *Streptomyces hygroscopicus*. Он относится к семейству липофильных молекул, несущих 12-, 14- или 16- членные лактонные кольца, замещаемые гидроксильными, метиловыми или этиловыми группами, а также карбонильными функциями с одним, двумя или тремя углеводородными фрагментами. Сиролимус разрешен к применению в комбинации с циклоспорином, а также в качестве заменителя ингибиторов кальциневрина для снижения нефротоксичности этих соединений. В последнее время сиролимус все чаще используется в качестве ингибитора кальциневрина.¹ При использовании совместно с циклоспорином и кортикостероидами, он снижает вероятность острого отторжения органов реципиентов после пересадки почек, не увеличивая общее количество осложнений.

Сиролимус выпускается в двух формах для орального приема - жидкий раствор и таблетки. Этот лекарственный препарат в основном распределяется в эритроцитах (приблизительно 95 %), несмотря на то, что коэффициент распределения в плазме у стабильных пациентов после пересадки почки колеблется в широких пределах.

Метаболизм, в основном, осуществляется микросомальными системами печени и кишечника, в частности CYP3A4. Сиролимус выводится из организма, главным образом, с желчью и калом, а период полувыведения составляет от 35 до 95 часов (в среднем, 60 часов).

Пациенты, принимающие сиролимус, часто нуждаются в терапии, предусматривающей контрмеры для поддержания липидного обмена. У пациентов, проходящих лечение сиролимусом на протяжении первых шести месяцев после пересадки, в 46 - 80 % случаев наблюдалась гиперхолестеринемия, а в 43 - 78 % случаев - гипертриглицеридемия. Обратимый синдром зависимой от концентрации миелосупрессии наблюдался у 61 % пациентов, проходящих лечение сиролимусом.

Принципы выполнения процедуры:

В автоматическом тесте Dimension SIRO используется метод иммуноанализа, в котором свободные и связанные с сиролимусом конъюгаты антитело-фермент отделяются друг от друга под воздействием магнитных частиц. Данный тест выполняется с помощью метод-специфичного картриджа с реагентами Flex. В картридже Flex содержится реагент для предварительной обработки, конъюгат антитело-B-галактозидаза, сиролимус, иммобилизованный на частицах двуокиси хрома, субстрат хлорфенол красного B-d-галактопиранозид (CPRG) и дилюент для смачивания таблеток.

Для выполнения теста SIRO необходимо должным образом установить пробирку (или чашечку SSC), содержащую пробу цельной крови, и картридж с реагентами SIRO Flex на анализатор Dimension.

Анализатор Dimension перемешивает и анализирует образец цельной крови. Затем лизированный образец перемешивается с конъюгатом антитело-фермент.

Присутствующий в образце сиролимус связывается с реагентом, содержащим конъюгат сиролимус-антитело. Покрытые сиролимусом магнитные частицы добавляются в

свободный (несвязанный) конъюгат антитело-фермент. Затем реакционная смесь разделяется магнитным способом. После разделения, надосадочная жидкость, содержащая комплекс сиролимус-антитело-фермент, перемещается в другую кювету и перемешивается с субстратом. В-галактозидаза катализирует гидролиз CPRG (хлорофенол красный В-d-галактопиранозид) для формирования CPR (хлорофенола красного), поглощающего свет при максимальной длине волны 577 нм. Изменение абсорбции при 577 нм в результате формирования CPR прямо пропорционально количеству сиролимуса в образце пациента и измеряется с помощью технологии определения бихроматических значений (577, 700 нм).

Сиролимус+ Ab-B-gal	-----→	Сиролимус-Ab-B-gal + Ab-B-gal
Сиролимус-Ab-B-gal + Ab-B-gal + CrO ₂ -Сиролимус	Магнитная сепарация	Сиролимус-Ab-B-gal (передается в кювету)
CPRG — (не поглощающий при 577 нм)	Сиролимус-Ab-B-gal -----→	CPR (абсорбция при 577 нм)

Реагенты

Ячейки	Форма	Компонент	Концентрация	Источник
1,2	Жидкость	Ab-B-галактозидаза	с	Мыши, моноклональное
3,4	Таблетки	Сиролимус -CrO	30 мг/мл	
5,6	Таблетки	CPRG	8,4 мг/мл	
7	Жидкость	Дилуент для субстрата		
8	Жидкость	Реагент для предварительной обработки		

- Ячейки последовательно пронумерованы, начиная с широкой стороны картриджа.
- Номинальное значение на ячейку в картридже.
- Титр антител и активность конъюгата зависят от лота.
- В таблетках содержатся наполнители, буферы и стабилизаторы.

Информация по безопасности:

Обладает раздражающим действием. Содержит смесь 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-она и 2-метил-2Н-изотиазол-3-она (3:1).

R43: Может вызвать раздражение кожных покровов.

S24: Избегать попадания на кожу.

S37: При работе надевать защитные перчатки.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) см. на сайте www.siemens.com/diagnostics.

Меры предосторожности:

Содержит азид натрия (< 0.1 %) в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию со свинцом или медью в водопроводной системе с образованием взрывоопасных соединений. Утилизировать в соответствии с местными правилами. В используемых кюветах или реакционных сосудах содержатся жидкости человеческого происхождения;

во избежание попадания на кожу или проглатывания с материалом следует обращаться в соответствии с надлежащей лабораторной практикой.
Только для *in vitro* диагностики.

Приготовление реагента:

Гидратирование, разведение и перемешивание выполняются анализатором Dimension автоматически.

Хранить при: 2 - 8 °C

Срок хранения:

См. срок годности, указанный на упаковке отдельных не вскрытых картриджей с реагентами. В запечатанных ячейках на анализаторе стабильность сохраняется 30 дней.

Стабильность открытых ячеек:

2 дня для ячеек 1 - 6

6 дней для ячеек 7 - 8.

Сбор и подготовка образцов.

Рекомендованные типы образцов:

Цельная кровь. Образцы сыворотки следует собирать в пробирки, обработанные ЭДТА, с использованием рекомендованных процедур по сбору диагностических проб крови с помощью венопункции.3 Следуйте инструкциям по эксплуатации и обработке, которые входят в комплект поставки прибора для сбора образцов.4 Для измерения сиролимуса рекомендуется использовать образцы с минимальной концентрацией препарата непосредственно перед приемом его очередной дозы.5 Чтобы гарантировать корректную интерпретацию результатов, при сборе всех образцов необходимо отмечать время сбора крови по отношению к последнему времени приема дозы сиролимуса. Образцы стабильны в течение 24 часов при комнатной температуре и 2 дней при 2 - 8 °C. Для более продолжительного хранения пробы можно заморозить: при -20 °C или ниже для хранения на протяжении 3 месяцев, или при -70 °C для хранения до двух лет.5 Замороженные образцы нельзя подвергать циклам повторной заморозки-размораживания более двух раз. Информация по хранению образцов носит рекомендательный характер для пользователей; однако пользователи могут утверждать свои собственные процедуры по хранению образцов пациентов.

Процедура количественного определения

Предоставляемые материалы

Картридж с реагентами SIRO Flex,

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

Калибратор SIRO, Кат. № DC306 Реакционные сосуды, Кат. № RXV1A Средство для очистки зонда для реагентов, Кат. № RD702 Средство для очистки зонда для проб, Кат. № RD703 Материалы для контроля качества.

Этапы анализа

Анализатор Dimension автоматически выполняет забор проб, дозирование реагента, перемешивание, обработку и вывод результатов на печать. За подробной информацией о выполнении этой процедуры, обратитесь к руководству оператора, прилагаемому к анализатору Dimension.

- Перед выполнением анализа, калибраторы, материалы для проведения контроля качества и образцы пациентов необходимо довести до комнатной температуры (18 - 25 °C).

• Осторожно, но тщательно перемешайте все образцы непосредственно перед использованием. Перемешивать вручную, либо на инверторе или шейкере.

НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВОРТЕКС - это может привести к образованию пены.

- Перелейте 200 мкл образца в пробирку или чашечку для образцов (SSC) для обработки на анализаторе Dimension. Нельзя допускать, чтобы образцы находились на анализаторе больше 30 минут до начала пробоотбора.
- Для проведения данного теста нельзя обрабатывать первичные пробирки непосредственно на анализаторе Dimension.

Условия проведения анализа

Реакционный сосуд

Реагент для предварительной обработки	70 мкл
Объем образца	18 мкл
Антитело-В-галактозидаза	50 мкл
Сиролимус - CrO2	50 мкл
Температура	42 °C*
Время реакции	12.4 минуты

• Анализатор Dimension EXLc модулем LOCI: 37 °C

Реакционная кювета

Объем переноса	54 мкл
Объем реагента CPRG	150 мкл
Объем разбавителя	191 мкл
Температура	37 °C ± 0.1 °C
Длина волны	577 и 700 нм
Тип измерения	Бихроматическое

Калибровка

Диазон измерения	2.0 - 30.0 нг/мл [2.2 - 32.7 нмоль/л] ^e
Калибровочный материал	Калибратор SIRO, Кат. № DC306
Схема калибровки	5 уровней, Уровень 1: n = 4 Уровень 2: n = 3 Уровень 3: n = 2 Уровень 4: n = 3 Уровень 5: n = 2
Единицы измерения	нг/мл [нмоль/л] (нг/мл x 1.09) = [нмоль/л]
Стандартные уровни калибровки	0, 6, 10, 20, 30 нг/мл [0.0, 6.5, 10.9, 21.8, 32.7 нмоль/л]
Интервал калибровки	Каждые 30 дней для каждого лота
Повторная калибровка требуется	

- Для каждого нового лота картриджей с реагентами Flex
- После ремонта или обслуживания, если это необходимо по результатам контроля качества
- В соответствии с лабораторными требованиями к проведению процедур контроля качества

- При необходимости, в соответствии в государственными нормативными требованиями

Установленные коэффициенты	C0 101,6 C3 30,0
	C1 482,0 C4 0.5
	C2 -2.75

е. Международные единицы измерения [единицы SI] приводятся в квадратных скобках.

Контроль качества

Соблюдайте все государственные нормативные акты или требования по аккредитации, касающиеся интервалов проведения контроля качества. Как минимум один раз в день необходимо проводить анализ двух уровней материала контроля качества (КК) с известными концентрациями сиролимуса. Если полученные результаты выходят за пределы допустимых отклонений, необходимо следовать внутренним процедурам контроля качества, установленным лабораторией.

Результаты:

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию сиролимуса в нг/мл [нмоль/л] с помощью схемы расчета, описанной в Руководстве оператора к анализатору Dimension.

Результаты данного теста всегда должны оцениваться в комплексе с историей болезни пациента, результатами клинических обследований и другими данными.

Аналитический диапазон (AMR): 2.0 - 30.0 нг/мл [2.2 - 32.7 нмоль/л]

Этот диапазон представляет собой диапазон значений аналита, который может быть измерен непосредственно по образцу без разведения или предварительной обработки, в рамках стандартного аналитического процесса, и соответствует диапазону измерений.

- Образцы с результатами, превышающими 30 нг/дл [32.7 нмоль/л] отображаются в отчетах как "Above Assay Range" (Выше диапазона измерений); их необходимо развести и исследовать повторно. Ручное разведение: Перемешайте одну часть калибратора SIRO, Уровень 1 (0.0 нг/мл) [0.0 нмоль/л] с одной частью образца пациента с использованием пипетки-дозатора прямого вытеснения. Введите коэффициент разведения (2) на анализаторе. Проведите повторный анализ. Полученные значения необходимо умножить на коэффициент разведения. Для данного метода дальнейшее разведение не рекомендуется. Автоматическое разведение: Не используется для тестов цельной крови
- Образцы с результатами ниже 0.2 нг/мл [2.2 нмоль/л] должны отображаться в отчетах как "меньше 2.0 нг/мл [2.2 нмоль/л]".

Ограничения процедуры

Система выдачи отчетов анализатора содержит флаги и комментарии с информацией для пользователя об ошибках обработки данных анализатором, состоянии прибора и потенциальных ошибках в результатах определения сиролимуса. Значение флагов и комментариев в отчетах см. в Руководстве оператора, прилагаемом к вашему анализатору Dimension. Со всеми отчетами, содержащими флаги и/или комментарии, необходимо обращаться в соответствии с процедурным руководством лаборатории.

О неисправной работе системы можно говорить в том случае, если на протяжении 5 тестов наблюдается следующая прецизионность:

Концентрация SIRO	S.D.
10 нг/мл [10.9 нмоль/л]	> 0.97 нг/мл [1.06 нмоль/л]
20 нг/мл [21.8 нмоль/л]	> 1.60 нг/мл [1.74 нмоль/л]

ПРИМЕЧАНИЕ:

Чтобы выполнить проверку прецизионности в 5 постановках, дозируйте 300 мкг калибратора Sirolimus Уровней 3 и 4 в отдельные пробирки. Запросите 5 репликаций измерения SIRO для каждого уровня калибратора. Проведите оценку SD, полученного для каждого уровня, с помощью приведенных выше инструкций. Образцы пациентов могут содержать гетерофильные антитела, вступающие в реакцию в иммунотестах, в результате чего могут быть получены завышенные или заниженные результаты. Тест-система позволяет свести к минимуму воздействие гетерофильных антител на результаты анализа. Антитела к β -галактозидазе могут встречаться в образцах в результате бактериальной инфекции, что приводит к получению ложно завышенных результатов, противоречащих клинической оценке. Тест-система позволяет свести к минимуму воздействие антител к β -галактозидазе на результаты анализа. В редких случаях могут быть получены ложно завышенные или заниженные результаты иммунотестов в результате воздействия интерферирующих веществ, содержание которых специфично для конкретного пациента. Нельзя гарантировать полное устранение этой интерференции для всех образцов пациентов. Результаты теста, противоречащие клинической картине и истории болезни пациента, необходимо интерпретировать с осторожностью.

Прежде, чем изменять дозировку сиролимуса, рекомендуется подтвердить получение неожиданных или атипичных результатов с помощью альтернативного метода.

У пациентов с нарушенной функцией печени и пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать или ингибировать активность микросомального фермента, для оценки возможных изменений биотрансформации и выведения рутинное проведение теста Dimension Sirolimus может опираться на данные ВЭЖХ.

Ожидаемые значения ОСТОРОЖНО

Оптимальный диапазон концентрации сиролимуса в цельной крови с помощью данного теста не определялся. Оптимальные диапазоны концентраций изменяются в зависимости от конкретного теста, а, следовательно, должны определяться для каждого такого теста индивидуально. Значения, полученные с помощью различных методов исследования, нельзя взаимозаменять, поскольку их перекрестная реактивность с метаболитами отличается. Также нельзя взаимозаменять поправочные коэффициенты. Каждая лаборатория должна учитывать особенности используемого метода при интерпретации результатов. Каждое учреждение должно установить интервалы нормальных значений, основанные на данных, применимых к конкретному тесту, и другие факторы, имеющие отношение к исследуемой популяции пациентов. Оптимальный диапазон значений зависит от клинического состояния пациента, индивидуальных различий в чувствительности к иммуносупрессивным и нефротическим воздействиям сиролимуса, одновременного приема других иммунодепрессантов, времени после пересадки и ряда других факторов. Таким образом, индивидуальные значения сиролимуса не могут использоваться в качестве единственного индикатора для изменения схемы лечения. Необходимо тщательно оценивать клиническое состояние каждого пациента до внесения изменений в схему его лечения.

Технические характеристики

Ниже приводятся стандартные технические характеристики анализатора Dimension.

Воспроизводимость (прецизионность)

		Воспроизводимость		Внутрилабораторная	
Образец	Среднее (нг/мл)	SD (нг/мл)	% CV	SD (нг/мл)	% CV
Пулы цельной крови					
Пул 1f	4.4	0.35	8.0	0.38	8.6
Пул 2f	12.6	0.72	5.7	0.72	5.8
Пул 3f	25.4	1.69	6.7	1.79	7.1
Пул 4g	5.2	0.47	9.2	0.47	9.2
Пул 5g	8.8	0.79	9.0	0.79	9.0
Пул 6g	10.5	0.80	7.6	0.85	8.1
Материалы для контроля качества цельной крови					
Уровень 1	2.7	0.35	13.0	0.39	14.5
Уровень 2	10.6	0.58	5.5	0.61	5.8
Уровень 3	22.3	1.09	4.9	1.20	5.4

f. Применялись требования EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам (NCCLS)9. Замороженные пулы цельной крови с добавлением сиролимуса исследовались в течение 20 дней, две серии в день с двумя образцами для каждого материала.

g. Применялись требования EP15-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам (NCCLS)10. Свежие пулы

цельной крови пациентов, принимающих сиролимус, исследовались в течение 5 дней, две серии в день с двумя образцами для каждого материала.

h. Контроли Rap/Tac/CsA являются продуктами компании More Diagnostics Inc. Los Osos, CA.

Сравнение методов Статистика регрессии i,j

Смещение по оси ординат

Сравнительный метод	Угловой коэффициент	нг/мл	[нмоль/л]	Коэффициент корреляции	n
ГХ-МС/МС	1.20	-0.70	-0.76	0.95	119

i. Применялись требования EP9-A2 CLSI/NCCLS. Для корректировки линии регрессии использовался обычный метод наименьших квадратов. Модельное уравнение статистики регрессии следующее:

Результат, полученный на анализаторе Dimension (угловой коэффициент x результат сравнительного метода) + смещение по оси ординат. j. Диапазон значений Dimension® SIRO в исследовании корреляции составил от 2.5 до 25.2 нг/мл [2.73 - 27.47 нмоль/л].

Исследование проводилось в двух исследовательских центрах с использованием образцов пациентов с минимальной концентрацией препарата, среднее время после пересадки у которых составляло 6.9 лет. Количество индивидуальных пациентов после пересадки почки (взрослых, от 23 - 74 лет), представленных в вышеуказанных сравнениях методов, составило 83.

Угловой коэффициент = 1.20 (от 1.13 до 1.27) Смещение по оси ординат = -0.7 (от -1.26 до -0.06) $r = 0.95$ $S_{y,x} = 1.20$
 $n = 119$

RXL SIRO (нг/мл)

ГХ-МС Siro (нг/мл)

Специфичность

Вещества, не влияющие на результаты анализа

Следующие вещества, присутствующие в цельной крови в указанных концентрациях, не влияют на результаты теста SIRO. Погрешности (отклонения) в результате воздействия этих веществ составляют менее 10% при концентрациях сиролимуса 6.0 нг/мл (6.60 нмоль/л) и 18.0 нг/мл (19.62 нмоль/л)

Вещество	Исследованная концентрация	Единицы СИ
Ацетаминофен	20 мг/дл	1324 пмоль/л
Ацикловир	1000 пг/мл	4444 пмоль/л
Альбутерол	50 пг/мл	208.9 пмоль/л
Аллопуринол	60 пг/мл	440.9 пмоль/л
Алпразолам	0.37 пг/мл	1.2 пмоль/л
Амикацин	15 мг/дл	256 пмоль/л
Амфотерицин В	100 пг/мл	108.2 пмоль/л
Ампициллин	5 мг/дл	143.4 пмоль/л
Аскорбиновая кислота	3 мг/дл	170.4 пмоль/л
Атенолол	40 пг/мл	150.2 пмоль/л
Азатиоприн	100 пг/мл	360.6 пмоль/л
Билирубин (конъюгированный)	60 мг/дл	711.8 пмоль/л
Билирубин (неконъюгированный)	60 мг/дл	1026 пмоль/л
Кофеин	10 мг/дл	513.3 пмоль/л
Каптоприл	50 пг/мл	230.1 пмоль/л
Карбамазепин	12 мг/дл	508 пмоль/л
Цефаклор	250 пг/мл	648 пмоль/л
Хлорамфеникол	25 мг/дл	775 пмоль/л
Хлодиазепоксид	2 мг/дл	66.7 пмоль/л
Хлоропромазин	5 мг/дл	156.8 пмоль/л
Холестерин	400 мг/дл	10.3 ммоль/л
	10 мг/дл	198 пмоль/л
Ципрофлоксацин	40 пг/мл	120.7 пмоль/л
Креатинин	30 мг/дл	2652 пмоль/л
Циклоспорин А	2 пг/мл	1.66 пмоль/л
CsA AM1 (A5)	0.5 пг/мл	0.41 пмоль/л
CsA AM19 (A3)	0.5 пг/мл	0.40 пмоль/л
CsA AM4N (A9)	0.5 пг/мл	0.41 пмоль/л
CsA AM9 (A1)	0.67 пг/мл	0.55 пмоль/л
Декстран	75 6000 мг/дл	799.20 пмоль/л
Диазепам	20 пг/мл	70.24 пмоль/л
Дигоксин	10 пг/мл	12.80 пмоль/л
Дизопирамид	100 пг/мл	228.57 пмоль/л
Доксazosин	50 пг/мл	91.31 пмоль/л
Эритромицин	20 мг/дл	272 пмоль/л
Этанол	350 мг/дл	76 ммоль/л
Этосукцимид	25 мг/дл	1770 пмоль/л

Флуконазол	100 пг/мл	326.48 пмоль/л
Флукотозин	240 пг/мл	1.86 ммоль/л
Фуросемид	10 мг/дл	301.7 пмоль/л
Ганцикловир	110 мг/дл	4.31 ммоль/л
Гемфиброзил	100 пг/мл	0.40 ммоль/л
Гентамицин	12 мг/дл	251 пмоль/л
Глипизид	100 пг/мл	0.22 ммоль/л
Глибурид	100 пг/мл	0.20 ммоль/л
Гематокрит	15.8 - 52.4%	15.8 - 52.4%
Гепарин	8000 Е/л	8000 Е/л
Гидралазин	100 пг/мл	0.51 ммоль/л
Гидрохлоротиазид	100 пг/мл	0.34 ммоль/л
Ибупрофен	400 пг/мл	1.94 ммоль/л
Индометацин	50 пг/мл	133.05 пмоль/л
Инсулин	400 пМЕ/мл	2778 пмоль/л
Изониазид	100 пг/мл	729.18 пмоль/л
Изопротеренол HCl	50 пг/мл	236.68 пмоль/л
Итраконазол	50 пг/мл	70.86 пмоль/л
Канамицин	100 пг/мл	171.64 пмоль/л
Кетоконазол	100 пг/мл	188.17 пмоль/л
Лабеталол	200 пг/мл	548.10 пмоль/л
Лидокаин	100 пг/мл	426.67 пмоль/л
Литий	35 пг/мл	50.7 ммоль/л
Ловастатин	50 пг/мл	123.59 пмоль/л
Метформин HCl	5100 пг/мл	30.79 ммоль/л
Метициллин	200 пг/мл	525.73 пмоль/л
Метотрексат	500 пг/мл	1.10 ммоль/л
Метилпреднизолон	100 пг/мл	267 пмоль/л
Метоклопрамид	50 пг/мл	141.12 пмоль/л
Мизопростол	50 пг/мл	130.72 пмоль/л
Морфин сульфат	50 пг/мл	74.77 пмоль/л
Микофеноловая кислота	400 пг/мл	1.25 ммоль/л
Глюкуронид микофеноловой кислоты	1000 пг/мл	2 ммоль/л
n-Ацетилпрокаиномид	120 пг/мл	481.93 пмоль/л
Надолол	480 пг/мл	1.55 ммоль/л
Напроксен	1000 пг/мл	4.34 ммоль/л
Ниацин	12000 пг/мл	97.47 ммоль/л
Никотин	20 пг/мл	123 пмоль/л
Нифедипин	120 пг/мл	346.52 пмоль/л
Нитроглицерин	5 пг/мл	22.02 пмоль/л
ОКТЗ (500 пг/мл)	6 пг/мл	0.04 пмоль/л
Омепразол	50 пг/мл	70.11 пмоль/л
Пенициллин G	100 пг/мл	36.5 пмоль/л
Пентобарбитал	100 пг/мл	442 пмоль/л
Фенобарбитал	150 пг/мл	0.65 пмоль/л
Фенитоин	100 пг/мл	0.40 пмоль/л
Пиперациллин	50 пг/мл	92.67 пмоль/л
Празосин	50 пг/мл	119.08 пмоль/л
Преднизолон	100 пг/мл	279.00 пмоль/л
Преднизон	100 пг/мл	278.99 пмоль/л
Примидон	100 пг/мл	4580 пмоль/л
Прокаиномид HCl	50 пг/мл	183.97 пмоль/л

Пропанолол	50 пг/мл	192.79 пмоль/л
Пропоксифен	4 пг/мл	9.82 пмоль/л
Белок (Альбумин)	6 г/дл	60 г/л
Белок (общий)	12 г/дл	120 г/л
Хинидин сульфат	100 пг/мл	127.72 пмоль/л
Ранитидин	200 пг/мл	570.01 пмоль/л
Рифампин	100 пг/мл	121.51 пмоль/л
Салициловая кислота	50 мг/дл	3.62 ммоль/л
Спектиномицин	100 пг/мл	201.88 пмоль/л
Сульфаметоксазол	400 пг/мл	1.58 ммоль/л
Такролимус	0.12 пг/мл	0.15 пмоль/л
Теофиллин	250 пг/мл	1.38 ммоль/л
Тобрамицин	100 пг/мл	70.15 пмоль/л
Триамтерен	1000 пг/мл	3.95 ммоль/л
Триглицериды	1000 мг/дл	11.3 ммоль/л
Триметоприм	50 пг/мл	172.22 пмоль/л
Мочевина	500 мг/дл	83.3 ммоль/л
Мочевая кислота	20 мг/дл	1190 пмоль/л
Вальпроевая кислота		6934 пмоль/л
Ванкомицин	1000 пг/мл	673.08 пмоль/л
Верапамил	50 пг/мл	109.99 пмоль/л

Перекрестная реактивность

Четыре основных метаболита сиролимуса оценивались на перекрестную реактивность в присутствии 0 нг/мл [0.0 нмоль/л] и 12 нг/мл [13.2 нмоль/л] сиролимуса. Процент перекрестной реактивности был подсчитан следующим образом:

$$\text{Перекрестная реактивность (\%)} = \frac{\text{измеренные значения сиролимуса - контрольные значения сиролимуса}}{\text{добавленный метаболит}} \times 100$$

Концентрация сиролимуса: 0 нг/мл

Метаболит	Концентрация (нг/мл)	Перекрестная реактивность (%)
16-О-деметил сиролимус	25	10
12-гидрокси сиролимус	25	46
39-О-деметил сиролимус	25	52
27,39-О-дидесметил сиролимус	5	89

Концентрация сиролимуса: 12 нг/мл

Метаболит	Концентрация (нг/мл)	Перекрестная реактивность (%)
16-О-деметил сиролимус	25	6
12-гидрокси сиролимус	25	53
39-О-деметил сиролимус	25	60
27,39-О-дидесметил сиролимус	5	83

Линейность

Оценка линейности проводилась с использованием образцов, подготовленных с помощью базового раствора сиролимуса, добавленного в пул цельной крови пациентов после пересадки почек, с целью получения концентраций в пределах диапазона измерений. Затем было проведено пятикратное исследование каждого образца в произвольном порядке. Был построен график, отражающий средний полученный результат (y) и ожидаемую концентрацию (x). Анализ данных проводился с помощью линейной регрессии; угловой коэффициент (1.01) и смещение по оси ординат (0.08 нг/мл) указывают на то, что в пределах исследованного диапазона данный тест является линейным.

Результат

Известные концентрации сиролимуса были добавлены в цельную кровь для получения образцов с концентрациями, входящими в диапазон измерений. Было проведено измерение концентраций в образцах (минимум 5 репликаций), и получены результаты измерений в процентах в пределах от 92.4 % до 109.6 %. Среднее значение составило 101.2 %.

$$\text{Результат \%} = \frac{\text{Полученное значение} - \text{Исходная точка}}{\text{Добавленный объем}} \times 100$$

Целевое значение нг/мл	Средние результаты измерений нг/мл	Результат %
0.0	0.4	
2.0	2.2	107.7
5.0	4.8	95.5
10.0	9.2	92.4
15.0	16.4	109.6
31.0	31.2	100.8

Функциональная чувствительность: 2.0 нг/мл [2.2 нмоль/л]

Функциональная чувствительность определялась с помощью исследования множества образцов и оценки общей прецизионности для этих образцов. Исследование образцов проводилось в течение 20 дней, 2 серии в день в дублях (n = 80).

Коэффициент вариации между тестами был нанесен на график зависимости от концентрации. Функциональная чувствительность соответствует минимальной концентрации с полученным коэффициентом вариации 20 %.

Предел обнаружения и Предел измерения холостой пробы¹²:

Предел обнаружения (LoD) SIRO составляет 1.7 нг/мл [1.85 нмоль/л] и был определен в соответствии с требованиями EP17-A Института клинических лабораторных стандартов (CLSI). Процент ложноположительных результатов (a) составил менее 5 %, а ложноотрицательных (fi) менее 5 %. Измерение проводилось с помощью 120 определений с использованием 5 холостых образцов и 5 образцов с низким уровнем концентрации. Предел измерения холостой пробы (LoB) составляет 0.7 нг/мл [0.76 нмоль/л].

Список литературы

1. Kahan B, Napoli K. Sirolimus in Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring; Burton M, Shaw L, Schentag J and Evans W, ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, pp 595 - 616.

2. Meier-Kriesche H, and Kaplan B. Toxicity and Efficacy of Sirolimus: Relationship to Whole Blood Concentrations in Clinical Therapeutics: Advances in Therapeutic Drug Monitoring for Immunosuppressants: A Review of Sirolimus.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard - Fifth Edition. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard - Fifth Edition. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
5. Yatskoff R, Boeckx R, Holt D, et.al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Rapamycin: Report of the Consensus Panel. Therapeutic Drug Monitoring, 1995; 17, p 676-680.
6. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. Clin Chem 1992; 38: 1737-1742.
7. Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays. Clin Chem 1999; 45: 7; 942-956.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238 542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline - Second Edition. CLSI/NCCLS document EP15-A2 [ISBN 1-56238-574-7]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.

3. Калибратор для Билирубина (TBI/DBI CAL Bilirubin calibrator).

Назначение

Калибратор TBI/DBI Calibrator для диагностики *in vitro*.

Предназначен для калибровки методов определения прямого билирубина (DBI) и общего билирубина (TBI) на анализаторах для клинической биохимии Dimension.

Реагенты

Состав:

- 4 флакона: 2 флакона (Калибратор Уровень 2, по 1.0 мл во флаконе, растворенный)
2 флакона (Калибратор Уровень 3, по 1.0 мл во флаконе, растворенный)

Калибратор TBI/DBI представляет собой реагент на основе лиофилизированной сыворотки крови человека, содержащий билирубин.

Примечание:

Калибратор Уровень 1 для прямого и общего билирубина не входит в упаковку калибратора TBI/DBI. Для проведения тестов по определению прямого и общего билирубина в качестве калибратора Уровня 1 следует использовать дилуент на основе очищенной воды (Purified Water Diluent, Кат. № 710615901) или химически чистую воду.

Установленные значения компонентов:

	Уровень 1 а	Уровень 2	Уровень 3	Ед. изм.
Прямой билирубин	0,0	7,3	19,1	мг/дл
Общий билирубин	0,0	9,9	27,3	мг/дл
	Уровень 1 а	Уровень 2	Уровень 3	Ед. изм. СИ
Прямой билирубин	0,0	125	327	мкмоль/л
Общий билирубин	0,0	169	467	мкмоль/л

Международные единицы измерения системы (Единицы изм. $\times F$ = единицы SI)

	Ед. изм.		Коэф. пересета	
Прямой билирубин	мг/дл	$\times$	17,1	= мкмоль/л
Общий билирубин	мг/дл	$\times$	17,1	= мкмоль/л

а. Дилуент на основе очищенной воды или химически чистая вода.

Компонент

Прослеживаемость

Билирубин

Национальный институт стандартов и технологий (NIST),
Стандартный референсный материал (SRM) 916.

Информация по безопасности

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) см. на сайте www.siemens.com/diagnostics.

Меры предосторожности

Продукт содержит сухой растительный каучук.

Содержит материал человеческого происхождения. Образцы биоматериала каждого донора, используемые при приготовлении данного продукта, были протестированы с помощью методов, одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), на наличие антител к вирусу иммунодефицита

человека 1-го типа (ВИЧ-1) и 2-го типа (ВИЧ-2), поверхностного антигена к вирусу гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (HCV).

Были получены отрицательные/ повторно нереактивные результаты. Тем не менее, поскольку ни один из методов исследования не позволяет полностью исключить возможность присутствия тех или иных возбудителей инфекции, во избежание попадания на кожу или проглатывания, с материалом следует обращаться в соответствии с надлежащей лабораторной практикой.

Только для *in vitro* диагностики.

Предоставляемые материалы:

TBI/DBI Calibrator, Кат. № DC167

Необходимые (но не предоставляемые) материалы: 1,0 мл градуированная пипетка или эквивалент, дилуент на основе очищенной воды (Purified Water Diluent, Кат. № 710615901) или химически чистая вода.

Приготовление реагента

1. Выньте флаконы из холодильника и перейдите непосредственно к этапу 2.
2. Снимите пробку и с помощью градуированной пипетки добавьте $1,00 \pm 0,01$ мл дилуента на основе очищенной воды (Кат. № 710615901) или химически чистой воды. Вода должна быть комнатной температуры (22 - 28 °C).
3. Закройте крышку и оставьте на 5 минут. Не переворачивайте флаконы.
4. Слегка покрутите флаконы в течение 30 секунд, затем аккуратно переверните 10 раз.
5. Оставьте флаконы на столе на 10 минут, затем аккуратно переверните 10 раз.
6. Оставьте флаконы на столе еще на 15 минут, затем аккуратно переверните 10 раз.
7. Использовать сразу или хранить в холодильнике при 2 - 8 °C для дальнейшего применения. Перед использованием переверните 10 раз и аккуратно покрутите.

Хранение

Хранить при 2 - 8 °C.

Стабильность

Невскрытый реагент: См. срок годности.

Вскрытый реагент: Установленные значения стабильны в течение 24 часов после растворения при условии хранения с плотно закрытыми крышками при 2 - 8 °C.

Воздействие света на продукт может привести к значительному снижению концентрации билирубина.

Процедура калибровки

См. Руководство по эксплуатации анализатора для клинической биохимии Dimension.

Обозначения: См. соответствующий раздел.

4. Калибратор для Микофеноловой кислоты (MPAT CAL Mucophenolic Acid calibrator).

Назначение:

Калибратор для Микофеноловой кислоты предназначен для in vitro диагностики. Предназначен для калибровки Микофеноловой кислоты на биохимических анализаторах Dimension.

Реагенты

Состав: 5 флаконов

2 флакона (уровень 1, по 5,0 мл во флаконе)
2 флакона (уровень 2, по 2,0 мл во флаконе)
2 флакона (уровень 3, по 2,0 мл во флаконе)
2 флакона (уровень 4, по 2,0 мл во флаконе)
2 флакона (уровень 5, по 2,0 мл во флаконе)

Калибратор Микофеноловой кислоты представляет собой реагент водного матрикса с альбумином бычьей сыворотки с содержанием микофеноловой кислоты.

Установленные значения:

Значения, установленные для калибратора тестов на определение микофеноловой кислоты, стандартизированы относительно микофеноловой кислоты высокой степени чистоты, которая добавляется в рабочие калибраторы гравиметрическим способом.

	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3	Уровень 4	Уровень 5	Ед. изм.
MPAT	0,0	0,69	2,22	6,78	32,11	мкг/мл
	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3	Уровень 4	Уровень 5	Ед. изм. СИ
MPAT	0,0	2,15	6,93	21,15	100,186	мкмоль/л

Пересчет единиц измерения с использованием коэф пересчета (3,12):

MPAT мкг/мл x 3,12 = мкмоль/ л

Калибраторы MPAT для анализаторов Дименшн приготовлены на основе водного матрикса с альбумином бычьей сыворотки с использованием гравиметрической процедуры. Беспримесность порошка MPAT, используемого при приготовлении базового раствора, определяется с помощью ВЭЖ.

Меры предосторожности:

Содержит азид натрия (< 0,1 %) в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию со свинцом или медью в водопроводной системе с образованием взрывоопасных соединений.

Утилизировать в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности (MSDS/SDS) доступен на сайте www.siemens.com/diagnostics

Только для In Vitro диагностики.

Приготовление реагента

Калибраторы MPAT готовы к применению и могут быть использованы сразу после извлечения из холодильника. Если калибраторы не используются, их необходимо хранить плотно закрытыми.

Всегда закрывайте оригинальные контейнеры закручивающимися крышками.

Предоставляемые материалы: Калибратор МРАТ

Необходимые (но не предоставляемые) материалы: Нет

Хранить при: 2-8 С

Стабильность:

Невскрытый реагент: См. срок годности.

Вскрытый реагент:

После вскрытия установленные значения стабильны в течении 60 дней при условии хранения с плотно закрытыми крышками при 2-8 С сразу после использования.

Процедура калибровки:

См. Руководство оператора к биохимическому анализатору Дименшн, разделы «Калибровка» и «Контроль качества»

5. Калибратор для Сиролимуса (SIRO CAL Sirolimus calibrator).

Назначение:

Калибратор для Сиролимуса предназначен для in vitro диагностики.

Предназначен для калибровки Сиролимуса на биохимических анализаторах Dimension.

Реагенты

Состав: 10 флаконов

2 флакона (уровень 1, по 2,0 мл во флаконе)

2 флакона (уровень 2, по 1,0 мл во флаконе)

2 флакона (уровень 3, по 1,0 мл во флаконе)

2 флакона (уровень 4, по 1,0 мл во флаконе)

2 флакона (уровень 5, по 1,0 мл во флаконе)

Калибратор Сиролимуса представляет собой жидкий гемолизат на основе цельной крови, содержащий сиролимус.

Установленные значения:

	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3	Уровень 4	Уровень 5	Ед. изм.
SIRO	0,0	5,1	9,2	19,5	31,8	мкг/мл
	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3	Уровень 4	Уровень 5	Ед. изм. СИ
SIRO	0,0	5,56	10,03	21,26	34,66	мкмоль/л

- Международные единицы измерения системы (нг/мл x 1,09 = нмоль)

Паспорт безопасности европейского формата предоставляется по запросу (в соответствии с Директивой ЕС 2001/58,ЕС)

Паспорт безопасности (MSDS/SDS) доступен на сайте www.siemens.com/diagnostics

Меры предосторожности:

Содержат материалы человеческого происхождения. Образцы материала каждого донора , используемые при приготовлении данного продукта, были протестированы с помощью методов, Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) и 2-го типа (ВИЧ-2), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антителам к вирусу гепатита С (HCV). Были получены отрицательные/повторно нереактивные результаты. Тем не менее поскольку ни один из известных методов тестирования полностью не позволяет полностью исключить возможность присутствия тех или иных возбудителей инфекции, во избежание попадания на кожу или проглатывания, с материалом следует обращаться в соответствии с надлежащей лабораторной практикой.

Только для In Vitro диагностики.

Приготовление реагента

Перед первым использованием калибраторы необходимо полностью разморозить, чтобы в них не осталось кристаллов льда.

Для размораживания оставьте калибраторы при комнатной температуре 18-25 С примерно на один час или в холодильнике при температуре 2-8 С на ночь.

Перед использованием осторожно переверните флакон не менее 10 раз, чтобы тщательно

перемешать его содержимое. Не использовать вортекс.

Предоставляемые материалы: Калибратор Sirolimus

Необходимые (но не предоставляемые) материалы: Нет

Стабильность:

Невскрытый (замороженный) реагент: См. срок годности.

Невскрытый (размороженный) реагент: 30 дней при 2-8 С.

Вскрытый реагент:

- После вскрытия установленные значения стабильны в течении 30 дней при условии хранения с плотно закрытыми крышками при 2-8 С сразу после использования. Не замораживать повторно.

Процедура калибровки:

См.Руководство оператора к биохимическому анализатору Дименшн, разделы «Калибровка» и «Контроль качества»

6. Калибратор для ферментов 1 (ENZ I CAL Enzyme I calibrator).

Назначение:

Калибратор для ферментов 1 (ENZ I CAL Dimension) предназначен для *in vitro* диагностики. Применяется для калибровки биохимического анализатора Dimension для метода по определению лактат дегидрогеназы (LDI).

Реагенты

Состав:

4 флакона:

2 флакона (уровень 2, флакон 1,5 мл во флаконе);

2 флакона (уровень 3, флакон 1,5 мл во флаконе);

Калибратор для ферментов 1 (ENZ I CAL) является жидким материалом на основе альбумина бычьей сыворотки, содержащим лактат дегидрогеназу (сердце курицы).

Примечание: Калибратор 1 уровня для LDI не входит в состав упаковки. Для использования в качестве калибратора 1 уровня для метода LDI необходима Purified Water Diluent (очищенная вода) (Кат. Номер 710615901) или чистая вода для анализа.

Установленные для состава параметры:

	УРОВЕНЬ 1 ^a	УРОВЕНЬ 2	УРОВЕНЬ 3	Единицы измерения
				Ел
LDI	0	555	1096	

	УРОВЕНЬ 1 ^a	УРОВЕНЬ 2	УРОВЕНЬ 3	СИ*
				мккат/л
LDI	0	9,27	18,30	

а. В качестве калибратора уровня 1 при использовании применяется дилуэнт дистиллированная вода (каталожный № 710615901) или чистая вода для анализа

* Международная система единиц (ед. изм. x F = единицы СИ)

Компонент Прослеживаемость

LDI	IFCC LD при 37°C первичный референсный метод
-----	--

Меры предосторожности

Паспорта безопасности доступны по ссылке siemens.com/diagnostics

Для *in vitro* диагностики.

Поставляемые материалы: ENZ I CAL, Кат. № DC 35

Необходимые (не поставляемые) материалы: дилуэнт деионизированная вода (Кат. № 710615901) или чистая вода для анализа.

Подготовка калибратора

ENZ I CAL готов к использованию. Никакой подготовки не требуется.

Хранение

Хранить при температуре 2 - 8°C.

Стабильность

Невскрытый продукт: См. срок годности на ампуле.

Вскрытый продукт: Установленные параметры стабильны в течение 30 дней после вскрытия, если флаконы закрыты крышкой немедленно после употребления и хранятся при температуре 2 - 8 °C.

Процедура калибровки

Обратитесь к инструкции по эксплуатации биохимического анализатора Dimension.

Информация для заказа: ООО «Сименс», Сектор здравоохранения, Адрес: 115184, Россия, г. Москва, улица Большая Татарская, дом 9, Телефон: 737-11-82; факс: 737-13-20; www.siemens.ru	Изготовитель: "Сименс Хелскеа Диагностикс Инк", США, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 500 GBC Drive, Newark, Delaware 19714- 6101, USA, Тел +1-302-631-6311, www.siemens.com/diagnostics
---	---

В данной Инструкции по применению
Реагенты и расходные материалы для
автоматических
иммунохемилюминесцентных анализаторов
серии «АДВИЯ Кентавр»
Прошито и заверено печатью 34 листа.

Е.Е. Городный

