

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель отдела по Регулированию
Диагностического подразделения Эбботт
Лаборатория в России и странах СНГ
Т.А. Табинская



15 апреля 2009 г.

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

«Реагенты диагностические in vitro для иммунохимического анализатора
ARCHITECT»

(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,

Abbott GmbH & Co.KG, Max-Planck-Ring 2, 6505 Wiesbaden, Germany.

Эбботт ГмбХ & Ко. КГ, Макс-Планк-Ринг 2, 6505, Висбаден, Германия

Abbott Japan Co., Ltd., 1-9-9, Roppongi, Minato-ku, Tokyo, Japan

Эбботт Джапан Ко., Лтд., 1-9-9, Роппонги, Минато-ку, Токио, Япония

492

ARCHITECT
SYSTEM

CE ru
Anti-CCP
IVD REF 1P65

Anti-CCP

За дополнительной информацией по продукту
обращайтесь в местную службу технической поддержки

Внимательно прочитайте данную инструкцию перед использованием тест-системы. Следуйте рекомендациям, приведённым в данной инструкции. При отклонении от указаний по использованию данного вкладыша надёжность результатов не гарантируется.

Используемые символы

REF	Регистрационный номер	CONTROL NO.	Номер контроля
IVD	Диагностический медицинский аппарат <i>In Vitro</i>	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа
LOT	Номер серии	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
	Срок годности	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
	Хранить при температуре 2-8°C	SEPTUM	Мембрана
	См. инструкции по эксплуатации	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышки
	Производитель	SN	Номер серии упаковки
		REAGENT LOT	Номер серии реагента

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

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Anti-CCP

НАЗНАЧЕНИЕ

Анализ ARCHITECT Anti-CCP является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для полуколичественного определения аутоантител класса IgG к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (CCP) в сыворотке или плазме крови человека с использованием системы ARCHITECT *i*. Выявление антител anti-CCP используется для уточнения диагноза ревматоидного артрита (РА) и должно использоваться вместе с другой клинической информацией. Уровни аутоантител представляют собой один параметр в многопрофильном диагностическом процессе, включая в себя клиническую и лабораторную оценку.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА И ЕГО НАЗНАЧЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является общим системным аутоиммунным заболеванием, поражающим 0,5-1% населения. Он характеризуется хроническим воспалением синовиальной оболочки, что обычно приводит к прогрессирующему разрушению суставов, и, в большинстве случаев, ведет к инвалидности и ухудшению качества жизни.¹ Собранные за последние годы данные показывают, что агрессивная терапия, примененная на начальной стадии заболевания, имеет наибольший терапевтический потенциал.^{2,3}

Сыворотка крови пациентов с РА содержит большое количество разных антител к собственным антигенам. Самым известным из аутоантител является антитело ревматоидного фактора (РФ) к постоянному домену молекул IgG. Согласно данным Американского Института Ревматологии (American College of Rheumatology - ACR), наличие РФ является одним из критериев классификации РА.⁴ Несмотря на то, что тест на РФ имеет высокую чувствительность для РА, он не является специфичным для заболевания, т.к. похожие результаты могут наблюдаться в сыворотке крови пациентов с другими ревматическими или воспалительными заболеваниями и даже у значительного процента здорового пожилого населения.⁵ Несколько лет назад было установлено, что антитела к анти-перинуклеарному фактору (APF) и к анти-кератину (AKA) очень специфичны для РА. Впоследствии сообщалось, что оба данных антитела вступают в реакцию с нативным филаггрином и в настоящее время их относят к анти-филаггриновым антителам (АФА).^{6,7,8} Совсем недавно было установлено, что все эти антитела относятся к цитруллин-содержащим эпитопам.⁹ Цитруллин является нестандартной аминокислотой, так как она не входит в состав протеинов при белковом синтезе. Однако, она может образовываться при посттрансляционной модификации аргининовых остатков под действием ферментной пептидил-аргинин деминазы (ПАД).¹⁰ В 1988 году Шелленкс со своими коллегами установили, что линейные пептиды, содержащие цитруллин (CP), оказались специфичными для антител РА, (96%), по данным исследований методом ELISA.¹¹ Последующие работы показали, что циклические варианты данных пептидов, называемых циклическими цитруллиновыми пептидами (CCP), были в равной степени специфичны для РА, но с большим значением чувствительности, чем линейные пептиды.¹² Для увеличения чувствительности анализа CCP, несколько специально подобранных цитруллин-содержащих пептидов были исследованы с помощью сывороток от пациентов с РА и была обнаружена новая группа пептидов (CCP2), которая давала лучшие результаты, чем тест на CCP1.¹³ На протяжении последних нескольких лет многие независимые исследования подтвердили диагностические характеристики анализа CCP2.^{14,15} В 2007 году Европейской лигой против ревматизма (EULAR) были опубликованы нормативы для диагностики раннего РА, и определение антител к anti-CCP было отнесено к серологическому маркеру.¹⁶

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

ARCHITECT Anti-CCP является двухступенчатым иммуноанализом с автоматической предварительной обработкой образца для полуколичественного определения аутоантител класса IgG к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (CCP) в сыворотке или плазме крови человека при использовании технологии CMIA с гибкими протоколами анализа Chemiflex.

На первом этапе образец предварительно разбавляется в промывочном буфере. Смешиваются предварительно разбавленный образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные CCP и разбавитель образца. Антитела к anti-CCP, присутствующие в образце, связываются с микрочастицами, сенсibilизированными CCP. Во втором этапе, после промывки, добавляется акридин-меченый конъюгат антител к IgG человека. В следующем цикле промывки в реакционную смесь добавляются претриггерный и триггерный растворы.

Получаемая в результате хемилюминисцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством антител к anti-CCP в образце и RLU, определяемыми оптической системой ARCHITECT *i*, существует прямая зависимость. Подробную информацию о системе и технологии анализа смотрите в Разделе 3 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РЕАГЕНТЫ**Набор реагентов, 100/500 тестов**

ПРИМЕЧАНИЕ: Некоторые расфасовки доступны не во всех странах для использования на системе ARCHITECT *i*. Свяжитесь с Вашим местным дистрибьютором.

ARCHITECT Anti-CCP Reagent Kit (1P65)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,5 мл/26,5 мл) микрочастиц, сенсibilизированных CCP, в фосфатном буфере с сурфактантом и протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0,05% твердых частиц. Консервант: азид натрия.
- **CONJUGATE** 1 флакон (5,8 мл/25,8 мл) мышиного IgG к антителам человека: акридин-меченый конъюгат в MEC буфере с сурфактантом и протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 10 нг/мл. Консерванты: Нипасепт и Сарафлоксацин.
- **SAMPLE DILUENT** 1 флакон (9,8 мл/50,0 мл) фосфатного буфера с сурфактантом и протеиновым (бычьим) стабилизатором. Консервант: азид натрия.

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 0,35 N натрий гидроксида.

ARCHITECT *i* Wash Buffer

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**Для диагностики *In Vitro*.****Меры предосторожности**

- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются биоматериалы человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными, с ними следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹⁷ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2,¹⁸ или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{19,20}
- Продукт содержит азид натрия; полный список приведен в разделе **РЕАГЕНТЫ** данного вкладыша. При контакте с кислотой образует высокотоксичный газ. Флакон и его содержимое после использования утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Сообщества 1999/45/ЕС не классифицируются как опасные, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.
- Подробная информация о безопасной утилизации азиды натрия и о мерах предосторожности при работе на анализаторе находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Меры предосторожности при работе

- Не используйте реагенты после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.
- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT Anti-CCP на борт системы в первый раз необходимо перемешать микрочастицы во флаконе, чтобы ресуспендировать осевшие во время транспортировки микрочастицы. Более подробная информация о перемешивании микрочастиц содержится в разделе **ПРОЦЕДУРА**, Процедура анализа данной инструкции.

- **НЕОБХОДИМО** использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для того, чтобы обеспечить целостность реагента. Правильность результатов анализа не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.
- Для предотвращения контаминации надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами.
 - 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 остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычно сухие соли, не влияющие на качество анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности во время работы системы находится в Разделе 7 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Инструкции по хранению

-  Тест-система ARCHITECT Anti-CCP должна храниться при температуре 2-8°C в вертикальном положении и может использоваться сразу после извлечения из холодильника (2-8°C).
- При соблюдении правил обращения и хранения реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.
- Тест-система ARCHITECT Anti-CCP может храниться на борту системы ARCHITECT i максимум 30 дней. После 30 дней нахождения на борту тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT i System или вне её. Вне системы храните реагенты при температуре 2-8°C (с мембранами и сменными крышечками) в вертикальном положении. Вне системы рекомендуется хранить реагенты в их оригинальных лотках и коробках, чтобы обеспечить их вертикальное положение. **Если флакон с микрочастицами хранился в холодильнике вне системы не в вертикальном положении (с установленной мембраной) тест-система не пригодна для использования.** После извлечения реагентов из системы следует начать сканирование для обновления показаний находящегося на борту таймера стабильности.

Индикаторы порчи реагентов

Если значение контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче реагентов или технических неполадках с оборудованием. Все результаты тестов признаются недействительными и образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Информация по обнаружению и устранению неисправностей содержится в Разделе 10 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- Перед проведением анализа ARCHITECT Anti-CCP необходимо установить файл анализа на анализаторе ARCHITECT i с CD для анализатора ARCHITECT i, Приложение F. Подробная информация по установке файла анализа, просмотру и изменению параметров анализа содержится в Разделе 2 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Более подробная информация о распечатке параметров анализа содержится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Подробное описание работы анализатора содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Единицей результата анализа ARCHITECT Anti-CCP по умолчанию является Ед/мл.

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Следующие типы пробирок для сбора образцов могут использоваться для анализа ARCHITECT Anti-CCP. Другие виды пробирок для образцов не проверялись для использования в данном анализе.

- Сыворотка крови человека и пробирки с сепаратором сыворотки.

- Плазма крови человека собранная в:
 - пробирки с сепаратором плазмы литий гепарина
 - калиевая соль ЭДТА
 - цитрат натрия
- Для мониторинга anti-CCP образцы плазмы крови, собранные в другие типы пробирок с антикоагулянтами, не должны использоваться взаимозаменяемо. Цитрат необходимо использовать только таким образом, чтобы образец крови, собранный в пробирку, не подвергся эффекту разведения.
- Жидкие антикоагулянты могут иметь эффект разведения, что приводит к получению заниженной концентрации отдельных образцов пациентов.
- Система ARCHITECT i System не может определять тип образца. Определение правильности типов образцов для использования в анализе ARCHITECT Anti-CCP является обязанностью оператора.

Состояния образцов

- Не использовать образцы в следующих состояниях:
 - термически инактивированные образцы
 - пулированные образцы
 - с выраженным гемолизом
 - образцы с явной микробной контаминацией
 - трупные образцы или образцы других биологических жидкостей
- Для получения правильных результатов важно, чтобы образцы сыворотки и плазмы крови не содержали фибрин, эритроциты или другие твердые частицы. Образцы сыворотки крови, взятые у пациентов, которым назначена антикоагулянтная или тромболитическая терапия, могут в результате незаконченного образования сгустков содержать фибрин.
- При обращении с образцами крови пациентов соблюдайте осторожность для предотвращения перекрестной контаминации. Рекомендуется использовать одноразовые пипетки или наконечники для пипеток.
- Для достижения оптимальных результатов, проверьте все образцы на наличие пузырьков. Перед проведением анализа удалите пузырьки с помощью аппликатора. Для предотвращения перекрестной контаминации для каждого образца используйте новый аппликатор.

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям производителя пробирок для сбора плазмы или сыворотки крови. При подготовке образцов к тестированию гравитационного разделения недостаточно.
- Размороженные образцы тщательно перемешайте на вортексе при низкой скорости или путём переворачивания пробирок 10 раз. Визуально осмотрите образцы. Если наблюдается расслоение, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут заметно однородными.
- В целях обеспечения правильности результатов перед тестированием образцы должны быть помещены в центрифужную пробирку и отцентрифугированы в течение 10 минут при: ≥ 10000 ОЦС (относительная центрифужная сила) в следующих ситуациях:
 - при наличии в образцах фибрина, эритроцитов или других твердых частиц
 - требуется повторное тестирование или
 - образцы были заморожены и разморожены.
- Отцентрифугированные образцы с липидным слоем должны быть перемещены в чашечку для образца или другую пробирку. Переливайте образец аккуратно, чтобы в образец не попал липидный слой.
- Для тестирования перенесите очищенные образцы в чашечку для образцов или вторичную пробирку.

Хранение

- Образцы можно хранить вместе со сгустками, эритроцитами или сепараторным гелем:
 - до 22 часов при комнатной температуре (анализ проводить при 30°C) или
 - до 7 дней при 2-8°C.

- Если тестирование образцов откладывается более чем на 22 часа (образцы хранились при комнатной температуре) или более чем на 7 дней (образцы хранились при 2-8°C), отделите сыворотку или плазму крови от сгустков, эритроцитов или сепараторного геля и храните образцы при -20°C или ниже.
- Избегайте более трех циклов замораживания/размораживания.

Транспортировка

- Перед транспортировкой рекомендуется отделить образцы от сгустков, эритроцитов или сепараторного геля.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с местными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы могут транспортироваться на обычном или сухом льду. Не храните образцы после истечения срока годности, указанного выше.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1P65 ARCHITECT Anti-CCP Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- ARCHITECT i System
- 1P38 ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM**-WW (кроме США)- Приложение F
- 1P65-01 ARCHITECT Anti-CCP Calibrators
- 1P65-10 ARCHITECT Anti-CCP Controls
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**
- Пипетки и наконечники для пипеток (по заказу)

Информацию о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания смотрите в Разделе 9 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Процедура проведения анализа

- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT Anti-CCP на борт системы в первый раз необходимо перемешать микрочастицы во флаконе, чтобы ресуспендировать осевшие во время транспортировки микрочастицы. После загрузки реагентов в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - Переверните флаконы с микрочастицами 30 раз.
 - Визуально проверьте, ресуспендировались ли микрочастицы. Если микрочастицы все ещё прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Свяжитесь с местным представителем Abbott.
 - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Более подробная информация о помещении мембран на флаконы смотрите в разделе Меры предосторожности данного вкладыша.
- Загрузите тест-систему ARCHITECT Anti-CCP в анализатор ARCHITECT i.
 - Убедитесь, что присутствуют все необходимые для анализа реагенты.
 - Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Подробная информация о заказе калибровки находится в Разделе 6 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Закажите тесты.

- При использовании программного обеспечения ARCHITECT версии 5.0 или более поздней информацию о заказе образцов пациентов и контролей смотрите в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- При использовании программного обеспечения ARCHITECT версии более ранней, чем 5.0, для заказа образцов пациентов и контролей следуйте приведенным инструкциям:
 - Дополнительная информация о заказе образцов пациентов и позитивных контролей.
 - Закажите негативный контроль в качестве образца пациента, а не в качестве контроля.
 - При каждом тестировании проверяйте вручную действие негативного контроля. Т.к. контроль тестируется в качестве образца пациента, то результат, превышающий диапазон допустимых значений контроля, не будет помечен флажком системой ARCHITECT i.
- В случае, если значения контролей превышают диапазон допустимых значений, информацию по устранению ошибок смотрите в Разделе 10 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Минимальный объем образца в чашечке для образцов рассчитывается системой и распечатывается на отчете заказа (Orderlist Report). Объем в одной чашечке для образцов достаточно для проведения только 10 повторов. Перед проведением теста убедитесь в том, что объем образца в чашечке для образцов имеет соответствующий объем, чтобы минимизировать эффект испарения.
 - Приоритетные образцы: 60 мкл для первого теста ARCHITECT Anti-CCP плюс 10 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT Anti-CCP из одной чашечки для образцов.
 - ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста ARCHITECT Anti-CCP плюс 10 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT Anti-CCP из одной чашечки для образцов.
 - При использовании первичных или алиquotных пробирок, используйте также мерную метку для обеспечения достаточного объема образца пациента.
- Подготовьте калибраторы и контроли.
 - Калибраторы и контроли ARCHITECT Anti-CCP должны быть приготовлены в соответствии с инструкциями их вкладышей.
 - Для получения требуемого объема калибраторов и контролей ARCHITECT Anti-CCP держите флаконы вертикально и добавьте по 4 капли каждого калибратора или контроля в соответствующие чашечки для образца.
- Загрузите образцы.
 - Подробную информацию о загрузке образцов находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Нажмите RUN.
- Дополнительную информацию о принципах работы системы смотрите в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимальных результатов важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, описанных в Разделе 9 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT. Если правила работы в Вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образца

Образцы пациентов с концентрацией anti-CCP превышающей 200,0 Ед/мл помечаются кодом ">200,0 U/mL". Для установления количественной концентрации подобных образцов необходимо применить Протокол автоматического или ручного разведения.

Процедура автоматического разведения

При использовании протокола автоматического разведения система разводит образец в пропорции 1:6, автоматически рассчитывает концентрации образцов перед разведением и сообщает результат.

Процедура ручного разведения

- Предлагаемая пропорция разведения образца для анализа ARCHITECT Anti-CCP - 1:10.
- Добавьте 50 мкл образца крови пациента к 450 мкл негативного контроля ARCHITECT Anti-CCP.

- Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа. Система использует это значение для автоматического расчета концентрации образца перед разведением и затем сообщит результат.
- Более подробная информация о заказе разведения находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHTECT.

Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHTECT Anti-CCP протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в двух повторях. Для оценки калибровки анализа необходимо протестировать по одному образцу всех уровней концентрации контролей ARCHTECT Anti-CCP. Убедитесь, что значения контролей не выходят за рамки диапазона концентраций, указанных в инструкции к контролям. Калибраторы должны быть загружены в приоритетные позиции.
- Диапазон калибровки: 0,0 - 200,0 Ед/мл.
- После того, как калибровка ARCHTECT Anti-CCP принята и сохранена, все остальные образцы могут тестироваться без дополнительной калибровки, кроме следующих случаев:
 - Используется тест-система с новым серийным номером
 - Результаты тестирования контролей выходят за границы допустимого диапазона
- Подробную информацию о проведении калибровки смотрите в Разделе 6 Руководства по эксплуатации системы ARCHTECT.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля анализа ARCHTECT Anti-CCP заключаются в тестировании по одному контролю всех концентраций каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Если Вашей лаборатории требуется более частое использование контролей для проверки результатов тестов, следуйте принятым процедурам. Дополнительные контроли могут использоваться в анализе в соответствии с местными и/или федеральными правилами или установленными требованиями и нормами по качеству контроля Вашей лаборатории.

Значения контрольных образцов ARCHTECT Anti-CCP должны быть в приемлемых диапазонах, указанных во вкладыше к контролю. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты тестирования соответствующих образцов следует считать ошибочными, и образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться также повторная калибровка.

Проверка параметров теста

Протоколы для верификации параметров теста смотрите в Приложении В Руководства по эксплуатации системы ARCHTECT. Тест ARCHTECT Anti-CCP относится к методологической группе 4.

Калибраторы ARCHTECT Anti-CCP могут использоваться вместо MasterCheck, как описано в Приложении В Руководства по эксплуатации системы ARCHTECT.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вычисление

Анализ ARCHTECT Anti-CCP использует методику обработки данных по соответствию четырех-параметрической логистической кривой (4PLC, Y-единицы массы) для создания калибровочной кривой.

Сигнальные сообщения (Флажки)

Результаты некоторых тестов могут иметь информацию в поле Флажки. Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, смотрите в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHTECT.

Диапазон единиц измерения (сообщаемый диапазон)

Диапазон измерения теста ARCHTECT Anti-CCP составляет 0,5 Ед/мл - 200,0 Ед/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- В диагностических целях результаты анализа AxSYM Anti-CCP должны интерпретироваться в сочетании с другими клиническими данными; например, симптомы, история болезни и т.д.
- Если значения результатов ARCHTECT Anti-CCP не согласуются с клиническими данными, для подтверждения результатов рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- Значение anti-CCP не выявлено у детей с хроническим полиартритом.
- Некоторые образцы не разбавляются линейно, по причине гетерогенности аутоантител относительно физиохимических.
- Результаты анализа ARCHTECT Anti-CCP не должны заменяться результатами, полученными методами других производителей при определении показателей anti-CCP.

- Для мониторинга anti-CCP образцы плазмы крови, собранные в другие типы пробирок с антикоагулянтами, не должны использоваться взаимозаменяемо. Цитрат необходимо использовать только таким образом, чтобы образец крови, собранный в пробирку, не подвергся эффекту разведения.
- Образцы крови пациентов, принимавшие лекарственные препараты, изготовленные из мышинных моноклональных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать антитела человека против мышинных антител (НАМА).^{21,22} Образцы, содержащие НАМА могут давать аномальные значения при тестировании такими тест-системами как ARCHTECT Anti-CCP, использующими мышинные моноклональные антитела.²¹
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, интерферируя с иммуноанализами *in vitro*.²³ Пациенты, имеющие регулярные контакты с животными или с продуктами из сыворотки крови животных, могут быть подвержены этой интерференции, и результаты тестов для них могут демонстрировать аномальные значения. Для точной диагностики может потребоваться дополнительная информация.
- Информация об ограничениях образцов содержится в разделе **СБОР ОБРАЗЦОВ И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ** данного вкладыша.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном исследовании представлены 199 образцов сыворотки от бессимптомных здоровых доноров в возрасте от 19 до 67 лет, полученных от мужчин (n=126) и женщин (n=73), для тестирования в анализе ARCHTECT Anti-CCP. При этом без учёта пола и возраста доноров. Значения образцов варьировали в диапазоне от < 0,5 Ед/мл до 2,5 Ед/мл. На основании этих популяционных и клинических данных оптимальной точкой отсечения является 5,0 Ед/мл, причем результат $\geq 5,0$ Ед/мл считается позитивным, а < 5,0 Ед/мл - негативным.*

* репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных. В каждой лаборатории рекомендуется устанавливать собственный нормативный диапазон, который может быть уникальным для обслуживаемой популяции в зависимости от географических факторов, особенностей питания или факторов окружающей среды.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Анализ ARCHTECT Anti-CCP разработан так, чтобы погрешность составила < 10% общего КВ.

Исследование теста ARCHTECT Anti-CCP проводили в соответствии с документом EP5-A2 Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS).²⁴ Тестировали семь образцов, содержащих позитивный контроль ARCHTECT Anti-CCP, четыре панели плазмы крови человека и два образца плазмы крови человека на двух анализаторах с использованием двух серий реагентов и одной калибровки для каждого анализатора/комбинации номера серии реагента, в двух повторях, дважды в день, в течение 20 дней (n = 80 для каждого образца). Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Инструмент	Серия реагента	Кол.	Среднее		Внутри-серийно	Всего	
				знач.	(Ед/мл)	СКО	%КВ	%КВ
Позитив. контроль	1	1	80	24,5	0,73	3,0	0,81	3,3
	2	2	80	26,7	0,68	2,6	0,74	2,8
Панель 1	1	1	80	10,9	0,30	2,7	0,61	5,6
	2	2	80	11,3	0,26	2,3	0,58	5,2
Панель 2	1	1	80	28,6	0,63	2,2	1,95	6,8
	2	2	80	30,3	0,60	2,0	1,68	5,5
Панель 3	1	1	80	66,7	1,40	2,1	4,03	6,0
	2	2	80	72,7	1,92	2,6	4,85	6,7
Панель 4	1	1	80	135,3	6,36	4,7	8,11	6,0
	2	2	80	154,1	5,02	3,3	11,82	7,7

Образец	1	1	80	2,8	0,07	2,6	0,11	4,0
	2	2	80	2,7	0,07	2,4	0,11	4,0
Образец	1	1	80	181,4	6,67	3,7	9,69	5,3
	2	2	80	195,3	7,20	3,7	12,14	6,2

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

Чувствительность

Чувствительность определялась как предел обнаружения (ПО). Анализ ARCHITECT Anti-CCP разработан так, чтобы предел обнаружения составил $\leq 0,5$ Ед/мл. ПО и предел холостой пробы (ПХП) анализа ARCHITECT Anti-CCP определялись с помощью документа NCCLS EP17-A²⁵ с использованием пропорций ложно позитивных (а) менее 5% и ложно негативных (В) менее 5%. Эти определения осуществлялись с использованием одного образца холостой пробы (60 повторов) и пяти образцов anti-CCP низкого уровня (20 повторов в каждом); ПХП = 0,02 Ед/мл и ПО = 0,11 Ед/мл.*

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

Хук эффект

Хук эффект - это явление ингибирования, при котором образцы с высокой концентрацией попадают в динамический диапазон методики. При анализе образцов ARCHITECT Anti-CCP, содержащих антигено к anti-CCP приблизительно до 2000 Ед/мл, хук эффекта обнаружено не было.*

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

Линейность

Анализ ARCHITECT Anti-CCP разработан так, чтобы линейный диапазон измерения составил от 0,5 до 200,0 Ед/мл.

Анализ ARCHITECT Anti-CCP, основанный на исследовании, выполненном в соответствии с протоколом NCCLS EP6-A,²⁶ продемонстрировал линейность от 0,5 до 200,0 Ед/мл.*

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

Верификация авторазведения

Метод авторазведения анализа ARCHITECT Anti-CCP разработан так, чтобы иметь среднее отклонение $\pm 10\%$ против метода ручного разведения с использованием образцов с уровнями $> 50,0$ Ед/мл.

Анализ ARCHITECT Anti-CCP оценивался методом авторазведения анализа в пропорции 1:6 против метода ручного разведения с использованием 12 образцов сыворотки крови человека, разведённых в пропорции 1:10, с уровнями anti-CCP от 58,7 до 785,0 Ед/мл. Было проведено по пять повторов тестирования образцов, разведённых автоматическим и вручную, на одном инструменте с использованием тест-системы ARCHITECT Anti-CCP. Средний процент отклонения всех образцов составил 2,6%. Результаты процента отклонения приведены в следующей таблице.*

Образец	Ср. значение автоматич. развед. x фактор развед. 6 (Ед/мл)	Ср. значение ручного развед. x фактор развед. 10 (Ед/мл)	% Отклонения ^а
1	456,4	453,0	0,7
2	504,1	482,7	4,4
3	796,8	743,8	7,1
4	734,6	785,0	-6,4
5	220,2	209,9	4,9
6	192,0	187,9	2,2
7	213,9	207,0	3,3
8	196,8	194,6	1,1
9	65,3	61,4	6,3
10	70,1	69,2	1,3
11	72,0	69,0	4,4
12	167,2	165,2	1,2

$$\% \text{ отклонения} = \frac{[\text{Ср. знач. автоматич. развед.} \times 6 \text{ (Ед/мл)} - \text{Ср. знач. ручного развед.} \times 10 \text{ (Ед/мл)}]}{\text{Ср. значение ручного развед.} \times 10 \text{ (Ед/мл)}} \times 100$$

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

Интерференция

Анализ ARCHITECT Anti-CCP разработан так, чтобы иметь максимальное значение отклонения в концентрации anti-CCP потенциально интерферирующих веществ в следующих пределах:

- $\pm 15\%$ с концентрациями anti-CCP $> 10,0$ Ед/мл
- $\pm 10\%$ с концентрациями anti-CCP $\geq 5,0$ Ед/мл - $\leq 10,0$ Ед/мл
- $\pm 0,5$ Ед/мл с концентрациями anti-CCP $< 5,0$ Ед/мл

Исследование интерференции в анализе ARCHITECT Anti-CCP проводили в соответствии с протоколом CLSI EP7-A2.²⁷ В образцы сыворотки крови с уровнями концентрации anti-CCP в диапазоне от 0,5 Ед/мл до 200,0 Ед/мл были добавлены потенциально интерферирующие вещества, представленные в таблице ниже. Максимальное отклонение концентрации anti-CCP в образцах сыворотки крови, полученное во время данных исследований, было в пределах:

- -7,6% - 0,8% с концентрациями anti-CCP $> 10,0$ Ед/мл
- -1,0% - 7,5% с концентрациями anti-CCP $\geq 5,0$ Ед/мл - $\leq 10,0$ Ед/мл
- -0,3 Ед/мл - 0,2 Ед/мл с концентрациями anti-CCP $< 5,0$ Ед/мл*

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация
Билирубин	20 мг/дл
Гемоглобин	800 мг/дл
Общий белок	12 г/дл
Триглицериды	3000 мг/дл
Ревматоидный фактор	200 МЕ/мл
Эритроциты	0,4%

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

Сравнение типов пробирок

Следующие типы пробирок для сбора образцов могут использоваться для анализа ARCHITECT Anti-CCP.

- с сывороткой крови, с сепаратором сыворотки, с сепаратором плазмы литий гепарина, с трикалиевой солью EDTA и цитратом натрия.

При сравнении типа пробирки контроля (с сывороткой крови), типы пробирок, установленные для образцов со значениями anti-CCP $< 5,0$ Ед/мл, показали среднее отклонение меньше 0,5 Ед/мл, а типы пробирок, установленные для образцов со значениями anti-CCP от 5,3 до 178,8 Ед/мл показали меньше 10% среднего отклонения. Распределение отклонений или процента отклонений для каждого типа пробирки приведено в следующей таблице.*

Тип пробирки	Распред. абсолют. отклонений $< 0,5$ Ед/мл для образцов со знач. Anti-CCP $< 5,0$ Ед/мл	Распред. абсолют. процента отклонений для образцов со знач. Anti-CCP 5,3 - 178,8 Ед/мл		
		$< 10\%$	$\geq 10\% - \leq 20\%$	$> 20\%$
Сепаратор сыворотки	100% (19/19)	76% (19/25)	16% (4/25)	8% (2/25)
Калиевая соль ЭДТА	100% (19/19)	72% (18/25)	24% (6/25)	4% (1/25)
Сепаратор плазмы литий гепарина	100% (19/19)	80% (20/25)	16% (4/25)	4% (1/25)
Цитрат натрия	100% (19/19)	52% (13/25)	36% (9/25)	12% (3/25)

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

Клиническая чувствительность и специфичность

Клиническая чувствительность была рассчитана для 496 образцов пациентов с подтвердившимся диагнозом РА, а клиническая специфичность была рассчитана для 499 не-РА образцов (299 образцов лиц, страдающих другими ревматическими заболеваниями и лиц, страдающих неревматическими заболеваниями, а также 200 образцов бессимптомно здоровых лиц). С учетом образцов данных популяций была рассчитана точка отсечения - 5,0 Ед/мл. На данной точке отсечения чувствительность и специфичность составили соответственно 70,6% и 98,2%. Результаты представлены в следующих таблицах.*

Категория образца	ARCHITECT Anti-CCP		
	Всего кол.	позитивн. кол.	% Чувствительности
Подтвержденный РА ^a	496	350	70,6

* Пациенты с РА классифицировались в соответствии с критериями АСР.⁴

Категория образца	ARCHITECT Anti-CCP		
	Всего кол.	позитивн. кол.	% специфичности
Всего не-РА образцов	499	9	98,2
Бессимптомно здоровые (не-РА)	200	1	99,5
Образцы лиц с не-РА заболеваниями ^a	299	8	97,3

^a Не-РА заболеваниями являлись: болезнь Бехтерева, аутоиммунный тиреоидит/тиреоидит Хашимото, болезнь Крона, дерматомиозит, вирус Эпштейна-Барра, болезнь Лайма, остеоартрит, ревматическая полимиалгия, полимиозит (болезнь Вагнера), псориатический артрит, реактивный артрит/синдром Рейтера, склеродермия, синдром Шегрена, системная эритематозная волчанка и язвенный колит.

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

Метод сравнения

Анализ ARCHITECT Anti-CCP разработан так, чтобы иметь коэффициент соответствия $\geq 95\%$ для РА и не-РА образцов при сравнении с анализом AxSYM Anti-CCP. РА и не-РА образцы, охарактеризованные в разделе "Клиническая чувствительность и специфичность", использовались для сравнения анализов ARCHITECT Anti-CCP и AxSYM Anti-CCP. Как указано во вкладыше производителя, точкой отсечения, используемой в анализе AxSYM Anti-CCP было 5,0 Ед/мл. При использовании значения 5,0 Ед/мл точки отсечения в анализе ARCHITECT Anti-CCP, коэффициент соответствия составил 99,3%. Результаты представлены в следующих таблицах.*

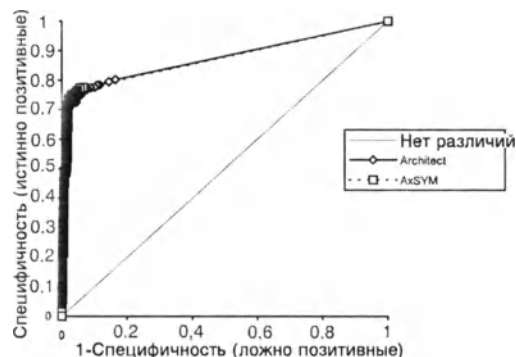
Кол. = 995		AxSYM Anti-CCP	
		Позитивный	Негативный
ARCHITECT Anti-CCP	Позитивный	356	3
	Негативный	4	632

	Всего кол.	% Позитивное соглашение (95% ДИ ^a)	% Негативное соглашение (95% ДИ ^a)	% Общее соглашение (95% ДИ ^a)
не-РА	499	100 (99,2-100)	100 (99,2-100)	100 (99,3-100)
РА	496	98,9 (97,1-99,7)	97,9 (94,1-99,6)	98,6 (97,1-99,4)
Все образцы	995	98,9 (97,2-99,7)	99,5 (98,6-99,9)	99,3 (98,6-99,7)

* ДИ = Доверительный интервал.

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

На основе данных, полученных с помощью выше названных тестов, был создан анализ Receiver Operator Characteristic (ROC). Область под кривой (ОПК) в анализе ARCHITECT Anti-CCP составила 0,873 (95% ДИ: 0,849-0,897), и 0,872 (95% ДИ: 0,848-0,896) - в анализе AxSYM Anti-CCP. Данный анализ показывает, что оба теста сравнимы с учетом их клинических различий. Кривая анализа ROC представлена следующим образом.*



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

БИБЛИОГРАФИЯ

- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
- Landewe RB. The benefits of early treatment in rheumatoid arthritis: confounding by indication, and the issue of timing. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):1-5.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
- van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2002;60(10):383-8.
- Nienhuis RL, Mandema E, Smids C. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-05.
- Young BJ, Mallia RK, Leslie RD, et al. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979;2:97-9.
- Hoet RM, Boerbooms AM, Arends M, et al. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin. *Ann Rheum Dis* 1991;50:611-8.
- Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995;95:2672-9.
- Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, et al. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *BioEssays* 2003;25:1106-18.
- Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101(1):273-81.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):155-63.
- Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Applied Immunol Rev* 2004;4:239-62.
- Prujn GJ, Vossenaar ER, Drijfhout JW, et al. Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reviews* 2005;1(1):1-7.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146(11):797-808.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne Pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.

1. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd. ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
2. 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.
3. 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):261-264.
4. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, *et al.* Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-885.
5. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
6. 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.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.

ARCHITECT и AXSYM являются торговыми марками компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях. Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



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

Продукт Соединенного
Королевства

Произведено компанией Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK для
Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany

ABBOTT
Diagnostics Division

Ноябрь 2008

© 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT

SYSTEM

Anti-CCP Calibrators

(Калибраторы Anti-CCP)

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT Anti-CCP предназначены для калибровки системы ARCHITECT / при её использовании для полуколичественного определения аутоантител класса IgG, специфичных к циклическому цитруллиновому пептиду (CCP) в сыворотке или плазме крови человека.

Подробная информация содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT Anti-CCP и в Руководстве по эксплуатации тест-системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (по 4,3 мл) калибраторов ARCHITECT Anti-CCP. Калибратор А содержит фосфатный буфер с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами. Калибраторы В - F содержат anti-CCP положительную плазму крови человека в фосфатном буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами.

Консервант: азид натрия.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Флакон	Концентрация Anti-CCP (Ед/мл)	Флакон	Концентрация Anti-CCP (Ед/мл)
CAL A	0,0	CAL D	50,0
CAL B	5,0	CAL E	100,0
CAL C	25,0	CAL F	200,0

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Поскольку международно признанных стандартов для антител anti-CCP не существует, высокие уровни концентраций anti-CCP IgG в образце плазмы крови человека даны в единицах на мл (Ед/мл), принятых компанией Axis-Shield Diagnostics с использованием коммерческого анализа второго поколения на anti-CCP.

Калибраторы, используемые в анализе ARCHITECT Anti-CCP, произведены с помощью разведения и соотнесены с данными образцами высоких уровней концентраций.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *In Vitro*.

- ВНИМАНИЕ:** Данный продукт содержит компоненты, полученные от человека и/или потенциально инфекционные. Перечень этих компонентов находится в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции. Ни один из известных методов тестирования не может точно гарантировать, что продукты, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не передают инфекции. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. С реагентами и полученными от человека материалами следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови,¹ разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил Биологической Безопасности, Уровень 2,² или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}
- Плазма крови человека, используемая в калибраторах, не реактивна на HBsAg, HIV-1 Ag или HIV-1 RNA, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV или HCV RNA.
- Данный продукт содержит азид натрия; подробный перечень см. в разделе **СОДЕРЖИМОЕ**. При контакте с кислотой выделяет высокотоксичный газ. Этот материал и его контейнер должны быть утилизированы с обеспечением мер безопасности.

CE ru

IVD REF 1P65-01

S1P65R

- Информацию о безопасной утилизации азид натрия и подробное описание мер предосторожности во время работы системы смотрите в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

ХРАНЕНИЕ

- При правильном обращении и хранении калибраторы ARCHITECT Anti-CCP остаются стабильными до окончания срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.



ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Калибраторы можно использовать сразу после извлечения из холодильника, где они хранились при 2-8°. Перед использованием перемешайте содержимое флаконов, аккуратно переворачивая их 5-10 раз. Закрывайте флаконы крышечкой и храните при температуре 2-8°C сразу после использования.

БИБЛИОГРАФИЯ

- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne Pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- 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.

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

Продукт Соединенного Королевства

Произведено компанией Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK для Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany

Октябрь 2008
© 2008 Abbott Laboratories

ABBOTT
Diagnostics Division

Используемые символы

REF

Регистрационный номер

IVD

Диагностическое медицинское устройство *In Vitro*



ВНИМАНИЕ: См. инструкцию по использованию.



Хранить при температуре 2-8°C



Срок годности

LOT

Номер серии

CAL A

Калибратор (A-F)



Производитель

ARCHITECT

SYSTEM

Anti-CCP Controls

(Контроли Anti-CCP)

CE RU
IVD REF 1P65-10
 48-1708/R1
C1P65R

НАЗНАЧЕНИЕ

Контроли ARCHITECT Anti-CCP предназначены для оценки воспроизводимости теста и определения систематических аналитических отклонений системы ARCHITECT i (реагентов, калибраторов и анализатора) при полуколичественном определении аутоантител класса IgG, специфичных к циклическому цитруллиновому пептиду (CCP), в сыворотке или плазме крови человека.

Более подробная информация содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT Anti-CCP и в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

2 флакона (по 7,0 мл) контролей ARCHITECT Anti-CCP содержат анти-CCP позитивную и негативную плазму крови человека в фосфатном буфере.

Консерванты: азид натрия.

Контроли имеют следующие концентрации (Ед/мл):

Флакон	Концентрация анти-CCP (Ед/мл)	Диапазон (Ед/мл)
CONTROL +	24,0	13,2 - 34,8
CONTROL -	0,1	≤ 1,6

Каждая лаборатория должна устанавливать свои нормы допустимых отклонений для каждой новой серии контролей на каждом уровне концентрации. Процедуру следует проводить путем не менее 20 повторов на протяжении нескольких (3-5) дней. В этом исследовании нужно учесть возможные варианты вариабельности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Среди причин могут фигурировать:

- Несколько действующих калибровок
- Различные серии реагентов
- Различные серии калибраторов
- Разные аналитические модули
- Результаты, получаемые в разное время суток

Эти результаты следует использовать при процедурах контроля качества Вашей лаборатории.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *In Vitro*.

ВНИМАНИЕ: Данный продукт содержит полученные от человека и/или потенциально инфекционные компоненты. Перечень этих компонентов находится в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не передают инфекции. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. С реагентами и биоматериалами человека следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови,¹ разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил Биологической Безопасности. Уровень 2,² или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}

- Плазма крови человека, используемая в контролях, нереактивна на HBsAg, HIV-1 Ag или HIV-1 RNA, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV RNA.
- Данный продукт содержит азид натрия; подробный перечень см. в разделе **СОДЕРЖИМОЕ**. При контакте с кислотой выделяет высокотоксичный газ. Этот материал и его контейнер должны быть утилизированы с обеспечением мер безопасности.

- Информацию о безопасной утилизации азиды натрия и подробное описание мер предосторожности во время работы системы смотрите в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

ХРАНЕНИЕ

- При правильном обращении и хранении контроли ARCHITECT Anti-CCP остаются стабильными до окончания срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.



ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Контроли можно использовать сразу после извлечения из холодильника, где они хранились при 2-8°. Перед использованием перемешайте содержимое флаконов, аккуратно переворачивая их 5-10 раз. Закрывайте флаконы крышечкой и храните при температуре 2-8°C сразу после использования.

ПРОЦЕДУРА

- При использовании программного обеспечения ARCHITECT версии 5.0 или более поздней информацию о заказе позитивных и негативных контролей смотрите в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- При использовании программного обеспечения ARCHITECT версии более ранней чем 5.0 при заказе контролей следуйте приведенным инструкциям:
- Дополнительную информацию о заказе позитивных контролей смотрите в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Закажите негативный контроль как образец пациента, а не как контроль.
- При каждом тестировании проверяйте вручную правильность результата негативного контроля. Т.к. контроль тестируется как образец пациента, то результат, превышающий диапазон допустимых значений контроля, не будет помечен флажком системой ARCHITECT i.
- В случае, если значения контролей превышают диапазон допустимых значений, информацию по устранению ошибок смотрите в Разделе 10 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

ARCHITECT

SYSTEM

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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.

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

Продукт Соединенного
Королевства

Произведено Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK

для
Abbott Diagnostics Division
Дистрибьютор Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany

Октябрь 2008
© 2008 Abbott Laboratories

 АББОТТ
Diagnostics Division

Используемые символы

 REF	Регистрационный номер	 IVD	Диагностический медицинский аппарат <i>In Vitro</i>
	Хранить при 2-8°C		ВНИМАНИЕ: См. инструкцию по использованию
	Срок годности		Производитель
 CONTROL +	Позитивный контроль	 LOT	Номер серии
 CONTROL -	Негативный контроль		

ARCHITECT

SYSTEM

CE ru

Homocysteine

IVD **REF** 1L71

B1L71R

Homocysteine

Техническая поддержка

По вопросам о продукте обращайтесь
в местную службу технической поддержки

Внимательно прочитайте инструкцию перед использованием тест-системы. Строго следуйте указаниям, приведённым в инструкции. При отклонении от указаний по использованию надёжность результатов не гарантируется.

Используемые символы

REF

Регистрационный
номер

LOT

Номер серии

IVD

Медицинское
диагностическое
устройство *In Vitro*



Срок годности



Хранить при 2-8°C

CONTROL NO.

Номер контроля



См. инструкцию по
использованию.

ASSAY CD-ROM

CD-ROM для
анализа

SN

Номер серии
реагента

REACTION VESSELS

Реакционные
ячейки

SAMPLE CUPS

Чашечки для
образцов

REAGENT LOT

Серия тест-системы

SEPTUM

Мембрана



Производитель

REPLACEMENT CAPS

Замещаемые
чашечки

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

ВНИМАНИЕ: В образцах крови пациентов, принимающих терапию, включающую S-аденозил-метионин, уровни концентрации гомоцистеина могут быть ложно повышенными. В образцах крови пациентов, принимающих метотрексат, карбамазепин, фенитоин, оксид азота, антиконвульсанты и 6-азауридин триацетат, уровни концентрации гомоцистеина могут быть повышенными из-за их воздействия на метаболизм гомоцистеина. См. раздел **ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ** данной инструкции.

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Homocysteine

НАЗНАЧЕНИЕ

Анализ ARCHITECT Homocysteine является хемилюминисцентным иммуноанализом на микрочастицах (СМИА) для количественного определения общего L-гомоцистеина в сыворотке или плазме крови человека на анализаторе ARCHITECT i. Результаты измерений гомоцистеина могут быть использованы при диагностике и мониторинге эффективности терапии пациентов с гипергомоцистеинемией и гомоцистинурией.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Гомоцистеин (Hcy) - это аминокислота, содержащая тиоловую группу и синтезируемая в клетках в результате деметилирования метионина. Гомоцистеин переносится в плазму крови и циркулирует в крови, главным образом, в виде окисленной формы, связанной с белками плазмы, как Hcy-протеин. Комплексы между гомоцистеином и альбумином формируются за счет образования дисульфидных связей.¹⁻⁴ Восстановленный гомоцистеин и дисульфидный гомоцистеин (Hcy-SS-Hcy) так же присутствуют, хотя и в меньших количествах. Общий гомоцистеин (tHcy) представляет собой сумму всех форм Hcy, присутствующих в плазме или сыворотке крови (как в свободном, так и в связанном с белком виде).

В ходе метаболизма гомоцистеин превращается либо в цистеин, либо в метионин. Необратимое катаболическое транс-осернение гомоцистеина до цистеина является реакцией, зависимой от витамина B6. Большая часть гомоцистеина подвергается реметилированию с образованием метионина. Этот процесс катализируется, главным образом, метионин синтазой, которая является фолат-зависимым и кобаламин-зависимым ферментом. Если эти реакции по какой-то причине нарушены, происходит накопление гомоцистеина и его концентрация в крови увеличивается.^{2,4} Нарушение метаболизма гомоцистеина приводит к гипергомоцистеинемии (повышенным уровням гомоцистеина в сыворотке или плазме крови) или к гомоцистинурии (высокие уровни в плазме крови служат причиной выведения гомоцистеина с мочой). Гипергомоцистеинемия вызывается генетически обусловленной недостаточностью и дефицитом питательных веществ. Большинство случаев увеличения концентрации гомоцистеина (две трети) у населения вызвано дефицитом фолиевой кислоты, витамина B6 и витамина B12.⁵

Сильно повышенные концентрации общего гомоцистеина наблюдаются при гомоцистинурии - редком генетическом заболевании, связанным с нарушением ферментативных процессов метаболизма гомоцистеина. Пациенты с гомоцистинурией характеризуются задержкой умственного развития, ранним атеросклерозом, а также артериальной и венозной тромбоэмболией.^{1,6} Некоторые другие менее тяжелые генетические заболевания также могут сопровождаться некоторым увеличением содержания общего гомоцистеина в крови.⁷⁻⁹

Были проведены исследования взаимосвязи между повышенным содержанием гомоцистеина и частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При наличии известного коронаро-артериального заболевания (КАЗ) это являлось важным независимым маркером смертных случаев, вызванных КАЗ.¹⁰ В рамках Фрамингемской программы исследования сердечной деятельности было исследовано 1933 пожилых пациентов обоего пола и показано, что повышенный уровень гомоцистеина независимо коррелировал с показателем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.¹¹ У пациентов средней группы риска повышенные уровни гомоцистеина отражались в количестве случаев кальцификации коронарной артерии. Повышенные уровни гомоцистеина у таких пациентов независимы от факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС).¹²

На основании мета-анализа результатов 27 исследований, выполненных на более чем 4000 пациентов, был сделан вывод о том, что увеличение содержания общего гомоцистеина в крови на 5 мкмоль/л сопровождается 1,6-кратным увеличением риска ишемической болезни сердца у мужчин (95% доверительный интервал [ДИ] 1,4-1,7) и 1,8-кратным увеличением у женщин (95% ДИ 1,3-1,9).

Риск ишемии сосудов головного мозга при этом возрастал в 1,5 раза (1,3-1,9 95% ДИ). Риск ишемии, вызванный увеличением содержания общего гомоцистеина в крови на 5 мкмоль/л, был приблизительно равен риску, вызванному увеличением содержания холестерина на 0,5 ммоль/л (20 мг/дл). Наблюдалась также достоверная корреляция с риском атеросклероза периферических артерий.¹³

Уровень заболеваемости КАЗ и смертности от этой болезни повышен у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Такие пациенты также характеризуются повышенным содержанием гомоцистеина в крови. Хотя у пациентов с хронической почечной недостаточностью может наблюдаться дефицит витаминов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, наиболее вероятной причиной повышения уровня гомоцистеина в крови у этих больных является нарушение процесса выведения гомоцистеина из крови через почки.^{14,15}

Предполагается, что повышенные уровни гомоцистеина являются изменяющимися, независимыми факторами риска для КАЗ, инсульта и тромбоза.¹⁶ Исследования определили повышенный уровень гомоцистеина как важный независимый фактор риска различных форм деменции, в том числе и болезни Альцгеймера. Одно исследование, которому были подвергнуты 1092 пациента из Фрамингемской программы, показало, что уровни гомоцистеина >14 мкмоль/л удваивают риск заболевания болезнью Альцгеймера.¹⁷ Исследование показало, что уровни tHcy в плазме крови у беременных женщин ниже чем у не беременных (средний tHcy составил около 5-6 мкмоль/л, значения > 10 мкмоль/л наблюдались редко). Повышенный tHcy приводит к увеличению риска осложнений беременности (преэклампсия, рецидивный выкидыш на ранней стадии беременности, преждевременные роды, недоношенный плод и отслоение или разрыв плаценты). Материнская гипергомоцистеинемия связана с такими врожденными пороками развития как порок медуллярной трубки, ротолицевая расщелина, косоплоскость и синдром Дауна.¹⁸

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ ARCHITECT Homocysteine является одношаговым иммуноанализом для количественного определения уровня общего L-гомоцистеина в сыворотке или плазме крови человека с использованием технологии СМИА и гибкими протоколами анализа Chemiflex. Связанный или димеризованный гомоцистеин (окисленная форма) восстанавливается дитиотреитолом (DTT) до свободного гомоцистеина, который затем трансформируется в S-аденозил-L-гомоцистеин (SAH) путём ферментативного превращения гидролазы S-аденозил-гомоцистеина (rSAHase) в присутствии избытка аденозина. Затем SAH конкурирует с меченным акридином S-аденозил цистеином за связь с частицами с моноклональным антителом. После стадии промывки и разделения в магнитном поле в реакционную смесь добавляются растворы пре-триггера и триггера, а полученная хемилюминисценция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством находящегося в образце гомоцистеина и RLU, детектируемого с помощью оптической системы ARCHITECT i, существует обратная связь.

Дополнительная информация о системе и технологии анализа содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.

РЕАГЕНТЫ

Набор реагентов, 100 тестов

ПРИМЕЧАНИЕ: Некоторые фасовки реагентов доступны не во всех странах или не на всех системах ARCHITECT i. Пожалуйста, обращайтесь к местным дистрибьюторам.

ARCHITECT Homocysteine Reagent Kit (1L71)

- MICROPARTICLES** 1 или 4 флакон(а) (6,5 мл в каждом) микрочастиц, сенсibilизированных антителами к S-аденозил-L-гомоцистеину (мышинных, моноклональных) в Бис-Трис буфере с сурфактантами. Минимальная концентрация: 0,1% твёрдых веществ. Консерванты: азид натрия и другие противомикробные реагенты.
- CONJUGATE** 1 или 4 флакон(а) (5,7 мл в каждом) меченного акридином конъюгата S-аденозил-L-цистеина (SAC) в цитратном буфере с сурфактантами. Минимальная концентрация: 1 нг/мл. Консервант: ProClin 300.
- ENZYME** 1 или 4 флакон (а) (8,6 мл в каждом) рекомбинантной S-аденозил-L-гомоцистеин гидролазы (SAHase) в 4-(2-гидроксипропан) пиперазин-1-пропан сульфоновой кислоты (EPSPS) буфере. Консервант: азид натрия.
- REDUCTANT** 1 или 4 флакон(а) (21,5 мл в каждом) дитиотреитола (DTT) в цитратном буфере.

Разбавитель анализа

ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent (No. 7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 флакон (100 мл) универсального разбавителя для ручного разведения ARCHITECT i, содержащего фосфатный солевой буфер. Консервант: противомикробный препарат.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Пре-триггерный раствор, содержащий 1,32% (вес/объем) перекиси водорода.

ARCHITECT i Trigger Solution

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

ARCHITECT i Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Промывочный буфер, содержащий забуферный фосфатом соляной раствор. Консерванты: противомикробные реагенты.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *In Vitro*.

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт требует обработку образцов, полученных от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со стандартом OSHA по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови.¹⁹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2²⁰, или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{21,22}

- Конъюгат содержит метилизотиазолон, которые являются компонентом консерванта ProClin и классифицируются Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающие Вещества (Xi). Ниже приведена классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 Может вызвать сенсибилизацию при контакте с кожей.
- S24 Избегать контакта с кожей.
- S35 Материал и контейнер должны быть утилизированы с соблюдением соответствующих мер биобезопасности.
- S37 Носить защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предьявить врачу контейнер или этикетку.

- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Сообщества 1999/45/ЕС, не классифицируются как опасные, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.
- Более подробной информации о мерах предосторожности во время работы содержится в Руководстве по эксплуатации тест-системы ARCHITECT, Раздел 8.

Меры предосторожности при работе

- Не использовать реагенты с истекшим сроком годности.
- Не смешивать реагенты внутри упаковки и реагенты разных упаковок.
- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT Homocysteine на борт тест-системы в первый раз флакон с микрочастицами необходимо взболтать для ресуспендирования микрочастиц, осевших на дно во время транспортировки. Инструкции по перемешиванию образцов содержатся в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа данной инструкции.
- Мембраны НЕОБХОДИМО использовать для предотвращения испарения реагента и его контаминации, а также для обеспечения целостности реагента. Надёжность результатов анализа не может гарантироваться, если мембраны не используются в соответствии со вложенной инструкцией.
- Для избежания контаминации при помещении мембраны на открытый флакон наденьте чистые перчатки.
- После помещения мембраны на флакон с реагентом не переворачивайте флакон, т.к. это вызовет утечку реагента, что скажется на результатах анализа.

- Со временем на поверхности мембраны могут высыхать жидкие капли. Как правило это сухие соли, наличие которых не сказывается на результатах анализа.

- Более подробной информации о мерах предосторожности во время работы содержится в Руководстве по эксплуатации тест-системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкция по хранению

-8°C

- 2°C Набор реагентов ARCHITECT Homocysteine должен храниться в холодильнике (2-8°C) в вертикальном положении и после использования должен немедленно быть возвращён в холодильник (2-8°C).
- При правильном обращении и хранении реагенты остаются стабильными до окончания срока годности.
- Набор реагентов ARCHITECT Homocysteine может храниться на борту системы ARCHITECT i не более 30 дней. После 30 дней нахождения на борту набор реагентов нужно утилизировать. Для обеспечения максимальной стабильности реагентов на борту может потребоваться повторная калибровка. Более подробная информация о мониторинге сроков содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Реагенты могут храниться как на борту ARCHITECT i, так и вне. Если реагенты хранятся вне системы, храните их при 2-8°C (с мембранами и сменными крышечками) в вертикальной позиции. Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках в вертикальном положении. Если флакон с микрочастицами хранился не в холодильнике в вертикальном положении (с установленными мембранами), набор реагентов необходимо утилизировать. После удаления реагентов из системы задействуйте функцию сканирования для обновления показаний находящегося на борту таймера стабильности.

Индикаторы порчи реагентов

Если значение образца контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче тест-системы или технических неполадках с оборудованием. Все результаты тестов признаются недействительными и образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Более подробная информация по обнаружению и устранению неисправностей содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

- Файл анализа ARCHITECT Homocysteine должен быть установлен на систему ARCHITECT i с диска с программным обеспечением ARCHITECT i Assay CD-ROM Addition F перед проведением анализа. Подробная информация по установке файла анализа и просмотру и изменению параметров анализа содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.
- Более подробная информация о распечатке параметров анализа содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание работы анализатора содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Единицами по умолчанию для анализа ARCHITECT Homocysteine являются мкмоль/л. Альтернативной единицей анализа является мкг/мл, для чего в параметре анализа "Result concentration units" необходимо выбрать мкг/мл. Фактор конверсии, используемый системой - 0,1352.
 - Концентрация в мкг/мл = концентрация в мкмоль/л x 0,1352

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Перечисленные ниже пробирки для образцов проверены на возможность использования для анализа ARCHITECT Homocysteine. Другие виды пробирок для образцов не проверялись для использования в данном анализе.

- Сыворотка крови и пробирки с сепаратором для отделения сыворотки
- Плазма крови человека, собранная в:
 - пробирки с литий гепарином
 - пробирки с калиевой солью ЭДТА

- Жидкие антикоагулянты могут обладать эффектом разведения, проявляющемся в пониженных концентрациях для отдельных образцов пациентов.
- Система ARCHITECT *i* не может определить тип образца. В обязанности оператора входит проверка правильности типов образцов для использования в анализе ARCHITECT Homocysteine.

Состояния образца

- Не использовать образцы в следующих состояниях:
 - термически инактивированные образцы
 - сильно гемолизированные
 - образцы с явной микробной контаминацией
 - образцы, взятые от трупа, а также другие биологические жидкости
- Для достижения оптимальных результатов важно чтобы образцы не содержали фибрин, эритроциты или другие твердые частицы. Образцы сыворотки крови, взятые у пациентов, которым назначена антикоагулянтная или тромболитическая терапия, могут в результате незаконченного образования сгустков содержать фибрин.
- При обращении с образцами крови пациентов соблюдать осторожность для предотвращения перекрёстной контаминации. Рекомендуется использовать одноразовые пипетки или наконечник для пипеток.
- Для достижения оптимальных результатов, проверьте все образцы на наличие пузырьков. Перед проведением анализа удалите пузырьки с помощью аппликатора. Для предотвращения перекрёстной контаминации для каждого образца используйте новый аппликатор.

Подготовка к анализу

- Для минимизации увеличения концентрации гомоцистеина в результате синтеза в эритроцитах поместите все образцы (сыворотки и плазмы крови) на лёд после взятия и перед проведением тестирования. Сыворотка крови может сворачиваться медленнее, и объём сыворотки крови может уменьшиться после помещения на лёд.²³
ПРИМЕЧАНИЕ: Образцы, не помещённые на лёд, могут демонстрировать 10-20% увеличение концентрации.²⁴
- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора сыворотки и плазмы крови. Сепарация без центрифугирования не достаточна при подготовке образцов.
- Размороженные образцы тщательно перемешать на вортексе при низкой скорости или путём переворачивания 10 раз. Визуально исследуйте все образцы. Если наблюдается расслоение, продолжить перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально гомогенными.
- Для обеспечения последовательных результатов образцы должны быть помещены в пробирку для центрифугирования и перед проведением тестирования отцентрифугированы, если они:
 - содержат фибрин, эритроциты или другие корпускулярные частицы
 - необходимо повторное тестирование
 - образцы были подвергнуты циклу замораживание/размораживание.

Для проведения анализа поместите очищенный образец в чашечку для образца или во вторичную пробирку.

- При центрифугировании образуется липидный слой на поверхности. Очищенные образцы должны быть перенесены в чашечку для образцов или во вторичную пробирку без липидного слоя.

Хранение

- Все образцы необходимо сразу после взятия поместить на лёд. Если тестирование откладывается более чем на шесть часов²³, разделите сгустки, эритроциты и разделительный гель от сыворотки или плазмы крови. Образцы можно хранить до 14 дней в холодильнике при температуре 2-8°C перед использованием. Если тестирование откладывается более чем на 14 дней, хранить замороженными ($\leq -20^{\circ}\text{C}$).
- Замороженные образцы сыворотки или плазмы крови хранятся в течение одного года¹⁸ без изменения своих рабочих характеристик. Избегайте многочисленных циклов заморозки/разморозки.

Транспортировка

- Перед транспортировкой рекомендуется отделить образцы от сгустков, эритроцитов или сепараторного геля.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с местными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы могут транспортироваться на обычном или сухом льду. Не превышать указанные выше сроки хранения.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1L71 ARCHITECT Homocysteine Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с набором реагентов

- ARCHITECT *i* System
- 1P38 ARCHITECT *i* **ASSAY CD-ROM** - (кроме США) - Приложение F
- 1P39 ARCHITECT *i* **ASSAY CD-ROM** - США - Приложение F
- 1L71-01 ARCHITECT Homocysteine Calibrators
- 1L71-10 ARCHITECT Homocysteine Controls
- 7D82-50 ARCHITECT *i* **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT**
- ARCHITECT *i* **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT *i* **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT *i* **WASH BUFFER**
- ARCHITECT *i* **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT *i* **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT *i* **SEPTUM**
- ARCHITECT *i* **REPLACEMENT CAPS**
- Пипетки или наконечники для пипеток (опционно)

Подробная информация о материалах, необходимых для проведения процедуры, содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура проведения анализа

- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT Homocysteine на борт тест-системы в первый раз флакон с микрочастицами необходимо взболтать для ресуспендирования микрочастиц, осевших на дно во время транспортировки. После первой загрузки микрочастиц на борт дополнительное перемешивание не требуется.
 - Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.
 - Визуально исследуйте флаконы, чтобы убедиться, что микрочастицы ресуспендированы. Если частицы всё ещё оседают на флаконе, продолжайте переворачивание до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ их. Свяжитесь с местным представителем компании Abbott.
- После того как микрочастицы ресуспендированы, наденьте на флакон мембрану. Инструкции по помещению мембраны во флакон содержатся в данном вкладыше, в разделе **Меры предосторожности при работе**.
- Поместите набор реагентов ARCHITECT Homocysteine на борт системы ARCHITECT *i*.
 - Убедитесь в наличии всех необходимых для проведения анализа реагентов.
 - Проверьте, что мембраны находятся на всех флаконах с реагентами.
- Если необходимо, введите заявку на калибровку.
 - Более подробная информация относительно заказа калибровки содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Введите заявку на тесты.
 - Более подробная информация относительно заказа образцов пациентов и контролей содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Системой рассчитывается минимальный объём образца в чашечке для образца и выводится на экран Orderlist. Из одной чашечки для образца могут проводиться анализы не более чем 10 повторов. Для минимизации испарения перед проведением теста убедитесь, что в чашечке для образцов находится адекватный объём образца.

- Приоритетный образец: 78 мкл для проведения первого теста ARCHITECT Homocysteine, плюс 28 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT Homocysteine из той же самой чашечки для образца.
- ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для проведения первого теста ARCHITECT Homocysteine плюс 28 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT Homocysteine из той же самой чашечки для образца.
- При использовании первичных или аликвотных пробирок используйте метку для измерения объема образца для обеспечения необходимого объема.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
- Калибраторы и контроли ARCHITECT Homocysteine должны быть приготовлены в соответствии с процедурами, описанными во вкладышах к ним.
- Для получения рекомендуемого объема калибратора или контролей ARCHITECT Homocysteine держите флакон **вертикально** и добавьте по 5 капель каждого калибратора или каждого контроля в соответствующую чашечку.
- Загрузите образцы.
 - Более подробная информация относительно загрузки образцов на борт тест-системы содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
- Более подробная информация о принципах функционирования системы приведена в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимального результата 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

Взятые у пациентов образцы с содержанием общего гомоцистеина, превышающим 50,00 мкмоль/л, помечаются кодом " >50.00" и могут быть разбавлены с помощью Протокола автоматического или ручного разведения образцов.

Процедура автоматического разведения

При использовании протокола автоматического разведения система проводит разведение образца 1:10 и автоматически рассчитывает концентрацию неразбавленного образца и выдает полученные результаты на экран.

Процедура ручного разведения

- Рекомендуемая пропорция разведения для анализа ARCHITECT Homocysteine составляет 1:10.
- Для разведения добавьте 20 мкл образца пациента к 180 мкл разбавителя ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50).
- Оператор должен ввести фактор разведения на экране заказа образцов или контролей. Система использует фактор разведения для автоматической калькуляции концентрации образца до разведения. Это будет окончательный результат.
- Более подробная информация относительно заказа разведения содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHITECT Homocysteine протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в двух повторах. По одному образцу контроля гомоцистеина каждого уровня должен быть протестирован для оценки калибровки анализа. Убедитесь, что значения контролей не выходят за рамки диапазона концентраций, указанных во вкладыше к контролям. Калибраторы имеют приоритетную загрузку.
- Диапазон калибровки: 0,0 - 50,0 мкмоль/л.
- После принятия и сохранения результатов калибровки ARCHITECT Homocysteine все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:
 - используется набор реагентов с новым серийным номером
 - результаты контролей выходят за границы допустимого диапазона
- Подробная информация о калибровке анализа содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля для анализа ARCHITECT Homocysteine заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Если в Вашей лаборатории требуется более частая процедура контроля качества, пользуйтесь внутренними процедурами.

Показатели контролей ARCHITECT Homocysteine должны находиться в пределах допустимого диапазона, указанного во вкладыше к контролям. Если контроль находится вне пределов допустимого диапазона, результаты тестирования соответствующих образцов признаются недействительными и требуется повторное тестирование. Может потребоваться также повторная калибровка.

Проверка параметров анализа

Информацию относительно проверки параметров, указанных во вкладыше, смотрите в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение B. Анализ ARCHITECT Homocysteine относится к методической группе 1.

Калибраторы ARCHITECT Homocysteine могут использоваться вместо калибраторов MasterCheck, как это описано в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение B.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчёт результатов

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

Флажки

Некоторые результаты могут содержать информацию в поле Флажки. Более подробное описание разновидностей флажков, которые могут появляться в этом поле, содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерений (Сообщаемый диапазон)

Диапазон измерений анализа ARCHITECT Homocysteine находится в пределах от 1,00 мкмоль/л до 50,00 мкмоль/л.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если результаты анализа ARCHITECT Homocysteine не совпадают с клинической картиной, рекомендуется дополнительное тестирование для подтверждения результатов.
- Следующие лекарственные препараты могут повышать уровень гомоцистеина: метотрексат, карбамазепин, фенитоин, оксид азота и 6-азауридин триацетат. Механизм действия данных препаратов влияет на путь метаболизма гомоцистеина.^{23,25}
- S-адеинозил-метионин - антидепрессант, молекулярная формула которого схожа с S-адеинозил-гомоцистеином. Данный препарат может интерферировать с анализом ARCHITECT Homocysteine.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные из моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).^{26,27} Образцы пациентов, содержащие НАМА, могут приводить к аномальным значениям при тестировании с помощью тест-систем, использующих мышиные моноклональные антитела, таких как ARCHITECT Homocysteine.²⁶
- Гетерофильные антитела в образцах пациентов могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами из реагентов, вызывая интерференцию в иммуноанализах *in vitro*.²⁸ Пациенты, имеющие постоянный контакт с животными или продуктами сыворотки крови животных, могут быть подвержены подобной интерференции, в результате чего могут наблюдаться аномальные значения. Для определения точного диагноза может потребоваться дополнительная информация.
- Более подробная информация об ограничениях для образцов содержится в разделе **СБОР ОБРАЗЦОВ И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ** данной инструкции.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью анализа ARCHITECT Homocysteine было протестировано 300 образцов плазмы очевидно здоровых пациентов в пробирках с EDTA. Диапазон ожидаемых результатов определен центральными 95% наблюдений. Распределение представлено в следующей таблице.*

Пол	Кол.	Перцентиль		
		Медиана (мкмоль/л)	2,5% (мкмоль/л)	97,5% (мкмоль/л)
Муж.	150	9,05	5,46	16,20
Жен.	150	7,61	4,44	13,56
Общее	300	8,14	5,08	15,39

* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных. В каждой лаборатории рекомендуется устанавливать собственный нормативный диапазон, который может отличаться вследствие географических, популяционных, диетологических особенностей, а также факторов окружающей среды.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Анализ ARCHITECT Homocysteine разработан с воспроизводимостью $\leq 10\%$ общего КВ.

Исследование было проведено в соответствии с протоколом EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, бывший NCCLS).²⁹ Три контроля ARCHITECT Homocysteine и пять панелей плазмы крови человека тестировали с использованием двух наборов реагентов в двух повторях дважды в день в течение 20 дней на двух анализаторах. В каждый день исследования для каждого набора реагентов генерировалась новая калибровочная кривая. Данные этого исследования обобщены в следующей таблице.*

Образец	Инстр.	Набор реагентов	n	Среднее (мкмоль/л)	Внутри серии				Суммарный показатель	
					СКО	%КВ	СКО	%КВ	СКО	%КВ
Низкий контроль	1	1	80	7,40	0,26	3,5	0,43	5,9		
	2	2	80	7,58	0,18	2,4	0,25	3,3		
Средний контроль	1	1	80	13,21	0,26	2,0	0,64	4,8		
	2	2	80	13,37	0,24	1,8	0,41	3,0		
Высокий контроль	1	1	80	26,77	0,63	2,3	1,09	4,1		
	2	2	80	25,73	0,47	1,8	0,73	2,9		
ПАНЕЛЬ 1	1	1	80	4,78	0,19	4,0	0,30	6,3		
	2	2	80	4,71	0,13	2,8	0,18	3,8		
ПАНЕЛЬ 2	1	1	80	11,03	0,22	2,0	0,48	4,3		
	2	2	80	10,89	0,13	1,2	0,23	2,1		
ПАНЕЛЬ 3	1	1	80	17,60	0,43	2,4	0,77	4,4		
	2	2	80	17,29	0,27	1,6	0,46	2,6		
ПАНЕЛЬ 4	1	1	80	35,40	0,79	2,2	1,19	3,4		
	2	2	80	34,83	0,71	2,0	0,87	2,5		
ПАНЕЛЬ 5	1	1	80	41,84	0,71	1,7	1,35	3,2		
	2	2	80	41,46	0,68	1,6	1,12	2,7		

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

Разведение

Анализ ARCHITECT Homocysteine рассчитан со средним выходом $100 \pm 15\%$ ожидаемых результатов для разведённых образцов.

Исследование линейности при разведении проводилось путём разбавления образцов плазмы крови с высокой концентрацией гомоцистеина в пробирках с EDTA промывочным буфером ARCHITECT. Концентрация гомоцистеина определялась для каждого разведения образца с использованием анализа ARCHITECT Homocysteine, и рассчитывался результирующий процент выхода. Субпопуляция разведений, осуществлённых для каждого образца и данного исследования, обобщена в следующей таблице. Средний выход всех разведений для каждого образца равен 103,9%, 106,2% и 104,1% соответственно для образцов 1, 2 и 3, представленных ниже.*

Номер образца	Фактор разведения	Ожидаемое значение (мкмоль/л)	Ср. наблюд. значение (мкмоль/л)	% выхода ^a
1	Неразведённый	41,97	41,97	--
	1:1,25	33,58	34,11	101,6
	1:2	20,99	21,77	103,7
	1:5	8,39	9,07	108,1
2	Неразведённый	44,23	44,23	--
	1:1,25	35,38	36,31	102,6
	1:2	22,11	22,81	103,1
	1:5	8,85	9,98	112,8
3	Неразведённый	45,79	45,79	--
	1:1,25	36,63	36,55	99,8
	1:2	22,90	23,56	102,9
	1:5	9,16	10,35	113,1
	1:10	4,58	4,94	107,8

$$^a \% \text{ выхода} = \frac{\text{Ср. наблюд. значение (мкмоль/л)}}{\text{Ср. ожид. значение (мкмоль/л)}} \times 100$$

* Репрезентативные данные; результаты полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Верификация авторазведения

Рабочие характеристики выхода оценивались для метода авторазведения анализа ARCHITECT Homocysteine в пропорции 1:10 против метода ручного разведения с использованием трёх образцов плазмы крови в пробирках с EDTA, разведённых в пропорции 1:10, с уровнями гомоцистеина, превышающими концентрацию калибратора F ARCHITECT Homocysteine (50,0 мкмоль/л). Было проведено по два повтора тестирования образцов, разведённых автоматически и вручную, на одном инструменте с использованием тест-системы ARCHITECT Homocysteine. Результаты исследования процента выхода приведены в следующей таблице.*

Номер образца	Ср. значение автоматич. развед. (мкмоль/л)	Ср. значение ручного развед. (мкмоль/л)	% выхода ^a
1	40,19	44,06	91,2
2	41,10	44,85	91,6
3	40,56	44,46	91,2

$$^a \% \text{ выхода} = \frac{\text{Ср. значение автоматич. развед. (мкмоль/л)}}{\text{Ср. значение ручного развед. (мкмоль/л)}} \times 100$$

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

Чувствительность

Чувствительность определялась как предел обнаружения (ПО). Анализ ARCHITECT Homocysteine разработан с пределом обнаружения $\leq 1,0$ мкмоль/л. Предел фоновой пробы (ПП) и ПО анализа ARCHITECT Homocysteine определялись с помощью CLSI протокола EP17-A³⁰ с использованием пропорций ложно позитивных (α) менее 5% и ложно негативных (β) менее 5%. Эти определения осуществлялись с использованием одного образца фоновой пробы (120 повторов) и пяти образцов гомоцистеина низкого уровня (40 повторов в каждом); ПП = 0,30 мкмоль/л и ПО = 0,64 мкмоль/л.*

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

Специфичность

Специфичность анализа ARCHITECT Homocysteine определялась путём изучения перекрёстной реактивности веществ со сходной химической структурой или совместно присутствующих, что может вызвать потенциальную интерференцию с анализом ARCHITECT Homocysteine. Для анализа ARCHITECT Homocysteine было проведено исследование с использованием CLSI протокола EP7-A2.³¹ Специфичность анализа была определена путём добавления следующих веществ в образцы плазмы крови, собранные в пробирках с EDTA, с концентрациями гомоцистеина от 4,83 мкмоль/л до 43,70 мкмоль/л. Средний процент перекрёстной реактивности при

уровнях, указанных для каждого вещества, обобщены в следующей таблице.*

Тестируемое вещество	Концентрация (мМ)	Ср. % перекр. реактивности ^а
S-Adenosyl-L-Methionine	0,5	11,78 ^б
L-Cysteine	100	0,01
L-Cystathionine	0,5	0,30
Adenosine	5,0	0,72
Glutathione	100	0,003
DL-Homocysteine Thiolactone	0,25	3,22

$$^a \% \text{ перекрёстной реактивности} = \frac{\text{Наблюдаемая конц. теста (мкмоль/л)} - \text{Конц. контроля (мкмоль/л)}}{\text{Концентрация перекрёстно реагирующего вещества (мкмоль/л)}} \times 100$$

^б См. раздел **ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ** данного вкладыша.

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Интерференция

Потенциальная интерференция анализа ARCHTECT Homocysteine с перечисленными ниже веществами рассчитывалась со средним выходом $100 \pm 10\%$ от ожидаемой концентрации гомоцистеина на указанных уровнях.

Для анализа ARCHTECT Homocysteine было проведено исследование с использованием CLSI протокола EP7-A2.³¹ В образцы плазмы крови в пробирках с EDTA с уровнями гомоцистеина 1,00 - 50,00 мкмоль/л были добавлены следующие потенциально интерферирующие вещества. Средний выход, наблюдаемый в образцах плазмы крови в пробирках с EDTA, в этих исследованиях колебался от 94,4% до 104,5%.*

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация
Билирубин	20 мг/дл
Гемоглобин	1000 мг/дл
Низкий белок	3 г/дл
Высокий белок	12 г/дл
Триглицериды	6000 мг/дл
Гепарин	1 Е/мл

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Метод сравнения

Анализ ARCHTECT Homocysteine рассчитан с угловым коэффициентом $1,0 \pm 0,1$ и коэффициентом корреляции (r) $\geq 0,90$ для образцов плазмы крови при сравнении с анализом AxSYM Homocysteine.

Корреляционное исследование, основанное на CLSI протоколе EP9-A2³², было проведено для 456 образцов плазмы крови с EDTA для сравнения анализов ARCHTECT Homocysteine и AxSYM Homocysteine. Результаты линейной регрессии методом Passing-Bablok³ суммированы на ниже приведенных таблице и графике.*

ARCHTECT Homocysteine vs. AxSYM Homocysteine

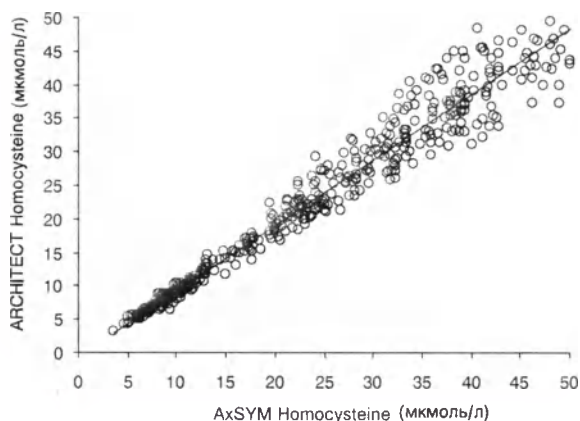
Кол-во образцов	Угловой коэфф. (95% ДИ)	Пересечение (95% ДИ)	Коэффициент корреляции
456	0,98 (0,97 - 1,00)	-0,74 (-0,99 - -0,54)	0,98 (0,98 - 0,99)

Диапазон концентраций (ARCHTECT): 3,18 мкмоль/л - 49,39 мкмоль/л

Диапазон концентраций (AxSYM): 3,70 мкмоль/л - 49,94 мкмоль/л

^а Метод линейной регрессии без специальных допущений относительно распределения образцов и ошибок при измерении.³³

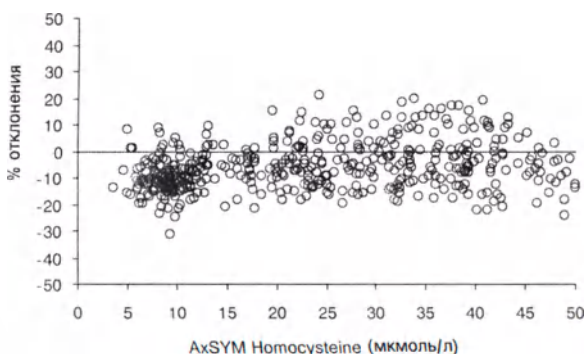
ARCHTECT Homocysteine vs. AxSYM Homocysteine



* Репрезентативные данные; зависят от размера образца и популяции, которые могут повлиять на корреляцию анализа, поэтому результаты в отдельных лабораториях могут отличаться от этих данных.

Анализ отклонений ARCHTECT Homocysteine vs AxSYM Homocysteine был проведен с использованием 456 сравнительных образцов в диапазоне 3,70 - 49,94 мкмоль/л. Для пояснения отличий между двумя анализами приведены следующие репрезентативные данные. Средний процент отклонения анализа ARCHTECT vs. AxSYM в этом исследовании составил -5,94%. 95% доверительный интервал среднего отклонения был от -6,77% до -5,12%. Результаты исследования представлены на следующем графике.*

% отклонения ARCHTECT Homocysteine от AxSYM Homocysteine



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

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: A mini-review. *Clin Chem* 1995;41(1):173-6.
2. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995;41(3):340-2.
3. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *The Lancet* 1995;346:1395-8.
4. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228-37.
5. Kaul S, Zahed AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease. *JACC* 2006;48(5):914-23.
6. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995:1279-1327.

7. Clarke R, Daly L, Robinson K, *et al.* Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324(17):1149-55.
8. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, *et al.* Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation* 1996;94(12):3074-8.
9. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, *et al.* Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. *Circulation* 1996;94(8):1812-4.
10. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, *et al.* Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ* 2006;174(4):461-6.
11. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, *et al.* Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80.
12. Kulio IJ, Li G, Bielak LF, *et al.* Association of plasma homocysteine with coronary artery calcification in different categories of coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc* 2006;81(2):177-82.
13. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, *et al.* A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274(13):1049-57.
14. Guttormsen AB, Svarstad E, Ueland PM, *et al.* Elimination of homocysteine from plasma in subjects with endstage renal failure. *Irish J Med Sci* 1995;164 (Suppl. 15):8-9.
15. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20.
16. Wang X, Qin X, Demirtas H, *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *The Lancet* 2007;369:1876-82.
17. Seshardi S, Beiser A, Selhub J, *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346(7):476-83.
18. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, *et al.* Facts and recommendations about total homocysteine determinations: and expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3-32.
19. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
20. US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January, 2007.
21. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual. Geneva: World Health Organization.2004
22. 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.
23. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, *et al.* Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39(9):1764-79.
24. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114(5):473-501.
25. Hermes S; Douki W; Omezzine A; *et al.* Hyperhomocysteinemia in patients taking anticonvulsants: Effects of C677T MTHFR, A2756G MS, and 8441NS68 CBD Polymorphisms [abstract]. Abstract presented at: *Euro Medlab* 2007; June 3-7, 2007; Amsterdam, Netherlands. Abstract MO26.
26. 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.
27. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, *et al.* Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Acta Endocrinol* 1985;45:879-85.
28. Boscatto LM, Stuart MC. - гетерофильных антител a Problem for all Immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
29. 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.
30. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A. 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. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS document EP9-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
33. 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.

Все торговые марки являются собственностью своих владельцев.



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

Изготовлено Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK для
ABBOTT Diagnostics Division

Дистрибьюторы: Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany



ABBOTT
Diagnostics Division

Май 2008

©2007, 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT

SYSTEM

RU

Homocysteine

REF 1L71-01

S1L71R

IVD

CE

Homocysteine

Calibrators

Используемые символы

REF	Регистрационный номер		Срок годности
IVD	Для диагностики на медицинском аппарате <i>In Vitro</i>	LOT	Номер серии
	Хранить при температуре 2-8°C	CAL A	Калибратор (A-F)
	См. инструкции по использованию		Производитель

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT Homocysteine Calibrators предназначены для калибровки системы ARCHITECT при количественном определении общего L-гомоцистеина в сыворотке или плазме крови человека.

Более подробная информация содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT Homocysteine и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (по 3,6 мл каждый) калибраторов ARCHITECT Homocysteine. Калибраторы A-F содержат фосфатный буфер. Калибраторы B-F также содержат S-аденозил-L-гомоцистеин, изготовленный гравиметрически. Консервант: азид натрия.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Флакон	Концентрация гомоцистеина (мкмоль/л)
CAL A	0,0
CAL B	2,5
CAL C	5,0
CAL D	10,0
CAL E	20,0
CAL F	50,0

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Калибраторы ARCHITECT Homocysteine изготовлены гравиметрически с S-аденозил-L-гомоцистеином (SAH) в фосфатном буфере и протестированы с использованием Международных референсных стандартов.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT Homocysteine остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не использовать калибраторы после истечения срока годности.
- Все компоненты данного продукта содержат азид натрия и в соответствии с директивами Европейского Сообщества (ЕС) классифицируются как: Вредное вещество (Xn). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S):



- R22 Вредно при проглатывании.
- S32 При контакте с кислотами высвобождается очень токсичный газ.
- S35 Флакон и его содержимое после использования утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S36 Носите защитную одежду.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

 Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Калибраторы можно использовать сразу после извлечения из холодильника, где они хранились при температуре 2-8°C. Перед использованием перемешайте калибраторы, аккуратно переворачивая флаконы 3-5 раз. После использования плотно закрывайте флаконы крышечкой и храните при температуре 2-8°C.



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

Произведено Axis-Shield Diagnostics Ltd., Dundee, UK для
Abbott Diagnostics Division
Дистрибьютор Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany



ABBOTT
Diagnostics Division

Август 2007

© 2007 Abbott Laboratories

ARCHITECT
SYSTEM

ru
Homocysteine
REF 1L71-10
C1L71R
IVD
CE

Homocysteine

Controls

Используемые символы

REF	Регистрационный номер		Срок годности
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	LOT	Номер серии упаковки
	Хранить при температуре 2-8°C	CONTROL L	Контроли Низкий, Средний, Высокий (L, M, H)
	ВНИМАНИЕ: См. прилагаемую документацию		Производитель

НАЗНАЧЕНИЕ

Контроли ARCHITECT Homocysteine Controls предназначены для проверки воспроизводимости теста и выявления систематических аналитических отклонений системы ARCHITECT i (реагентов, калибраторов и анализатора) при количественном определении общего L-гомоцистеина в сыворотке или плазме крови человека.

Более подробная информация содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT Homocysteine и Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

3 флакона (по 7,7 мл каждый) контролей ARCHITECT Homocysteine Controls, содержат L-гомоцистеин в обработанной сыворотке крови человека (не реактивной на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV) и фосфатный буфер.

Консервант: азид натрия.

Контроли имеют следующие концентрации гомоцистеина (мкмоль/л):

Флакон	Концентрация гомоцистеина (мкмоль/л)	Диапазон допустимых значений (мкмоль/л)
CONTROL L	7,56	5,36 - 9,76
CONTROL M	13,66	9,97 - 17,35
CONTROL H	27,15	19,26 - 35,04

Каждая лаборатория должна установить свои диапазоны допустимых значений для каждой новой серии контролей на каждом уровне концентрации. Процедуру следует проводить путём не менее 20 исследований на протяжении нескольких (3-5) дней. В это исследование нужно включить возможные варианты вариабельности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Среди факторов вариантности могут фигурировать:

- Несколько действующих калибровок
- Различные серии реагентов
- Различные серии калибраторов
- Различные аналитические модули
- Результаты, получаемые в разное время суток

Эти результаты следует использовать при определении параметров контроля качества Вашей лаборатории.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностики *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования контроля ARCHITECT Homocysteine остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.

 **ВНИМАНИЕ:** данный продукт содержит компоненты, полученные от человека и/или потенциально инфекционные. Полный список смотрите в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данного вкладыша. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные из крови человека, или инактивированные микроорганизмы не являются переносчиками инфекции. Поэтому рекомендуется все материалы, полученные от человека, считать потенциально инфекционными. С данными реагентами и образцами, полученными от человека, рекомендуется обращаться в соответствии со стандартом OSHA для передающихся с кровью патогенов¹. При работе с материалами, содержащими или потенциально содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать меры биобезопасности, Уровень 2², или другие надлежащие меры биобезопасности.^{3,4}

• Все компоненты данного продукта содержат азид натрия и в соответствии с директивами Европейского Сообщества (ЕС) классифицируются как: Вредное вещество (Xn). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S):

- 
- R22

S32

S35

S36

S46
- Вредно при проглатывании.

При контакте с кислотами высвобождается очень токсичный газ.

Флакон и его содержимое после использования утилизировать с обеспечением мер безопасности.

Носите защитную одежду.

При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

 **Хранить при температуре 2-8°C.**

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Контроли можно использовать сразу после извлечения из холодильника, где они хранились при температуре 2-8°C. Перед использованием перемешайте калибраторы, аккуратно переворачивая флаконы 3-5 раз. После использования плотно закрывайте флаконы крышечкой и храните при температуре 2-8°C.

БИБЛИОГРАФИЯ

1.

US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.

2.

US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.

3.

World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.

4.

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.



ABBOTT

Max-Planck-Ring 2

65205 Wiesbaden

Germany

+49-6122-580

Произведено Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dudgeon, UK для

Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор Abbott Laboratories

Abbott Park, IL 60064 USA и

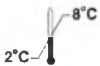
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany

MPO (МПО)

За дополнительной информацией по продукту
обращайтесь в местную службу
технической поддержки

Внимательно прочитайте инструкцию перед использованием тест-системы. Следуйте рекомендациям, приведенным
в инструкции. При отклонении от указаний по использованию, надежность результатов не гарантируется.

Используемые символы

REF	Регистрационный номер упаковки		См. руководство по эксплуатации
IVD	Диагностика <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	SN	Номер серии флакона
LOT	Номер серии упаковки	REAGENT LOT	Номер серии реагента
	Срок годности	CONTROL NO.	Номер контроля
	Хранить при 2-8°C	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа
EC/REP	Авторизованный представитель	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
	Производитель	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
		SEPTUM	Мембрана
		REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышечки

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

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT MPO

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT MPO является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения миелопероксидазы (МПО) в EDTA плазме крови человека на системе ARCHITECT i с протоколом STAT. Тест ARCHITECT MPO предназначен для оценки в сочетании с историей болезни, ЭКГ и кардиологическими биомаркерами состояния пациентов, с симптомами боли в груди, и с повышенным риском серьезных неблагоприятных кардиальных событий, включая инфаркт миокарда, необходимость реваскуляризации или смерти.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

МПО является гемопротеином, содержащимся в лейкоцитах, он задействован в защитных механизмах против широкого диапазона микроорганизмов. Активизация лейкоцитов ведёт к секреции МПО, которая катализирует продуцирование оксиданта хлорноватистой кислоты (HOCl) из ионов перекиси водорода (H₂O₂) и ионов хлорида (Cl⁻). Эти продукты способствуют разрушительному действию оксидантов по участкам воспаления артериальной стенки. МПО аккумулируется в атеросклеротических бляшках, и продукты окисления считают неотъемлемым фактором нестабильности при атеросклерозе и поражениях коронарной артерии.^{1,2}

Клинические исследования показали, что определение уровней МПО полезно при выделении групп риска пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).^{3,4} При повышенных уровнях МПО можно предсказать риск раннего инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с жалобами на боль в груди в отделении неотложной помощи, а также риск серьезных нежелательных кардиальных событий (MACE) в течение 30-дневного и 6-месячного периодов. По уровню МПО можно предсказать риск сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других кардиологических маркеров (тропонин, СК-МВ, CRP, sCD40L), что делает возможным выделение группы пациентов с риском кардиальных событий при отсутствии некроза тканей миокарда.^{3,4} Исследования также указывают на связь между уровнем МПО после ИМ и повышенной смертностью в течение 5-летнего периода.⁵

Результаты недавних исследований указывают на то, что МПО играет роль прогностического фактора заболевания коронарной артерии (ИБС).^{6,7} Повышенные уровни МПО связывались с зафиксированным ангиографией статусом ИБС⁶, а более поздние исследования указывают на связь МПО с последующим риском ИБС у изначально здоровых людей, у которых развилось заболевание в течение 8-летнего периода.⁷ Эти результаты исследований позволяют предполагать, что МПО может играть роль раннего маркера воспаления артерии для ИБС.

Уровень МПО может быть клиническим средством выделения групп риска пациентов с сердечной недостаточностью (СН).^{8,9,10} Повышенные уровни МПО ассоциируются с хронической СН, как показывает сравнительное исследование с классификацией тяжести заболевания Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.⁸ В недавнем исследовании описано усовершенствованное выявление систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) с помощью BNP, CRP и МПО.⁹ При хронической СН МПО выступает в роли независимого прогностического фактора долгосрочных клинических последствий (смерти, кардиологической трансплантации или госпитализации с СН).¹⁰

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

ARCHITECT MPO является двуступенчатым иммуноанализом по количественному определению МПО в плазме EDTA крови человека с использованием технологии CMIA с гибкими протоколами анализа Chemiflex.

На первой стадии соединяются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к МПО. Присутствующий в образце МПО связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к МПО. После промывки на второй стадии добавляется акридин-меченый конъюгат антител к МПО и образуется реакционная смесь. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы. Конечная хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством МПО в образце и выявленных оптической системой ARCHITECT i RLU существует прямая зависимость.

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

РЕАГЕНТЫ

Тест-система, 100 тестов/500 тестов

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

ARCHITECT MPO Reagent Kit (8L11)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл/27,0 мл) микрочастиц, сенсibilизированных антителами к МПО (мышиними, моноклональными) в Трис буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Консервант: ProClin 950.
- **CONJUGATE** 1 флакон (5,9 мл/26,3 мл) с акридин-меченым конъюгатом антител к МПО F(Ab')₂ (мышиних, моноклональных) в MEC буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Консервант: ProClin 300.

Разбавитель анализа

ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 флакон (100 мл) ручного разбавителя ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent, содержащего забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробный препарат.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

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

ARCHITECT i Trigger Solution

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

ARCHITECT i Wash Buffer

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- **IVD** Для диагностики *In Vitro*.

Меры предосторожности

- **ПРИМЕЧАНИЕ:** В этом продукте содержатся компоненты, полученные от 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).¹¹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил Биологической Безопасности, Уровень 2,¹² или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{13,14}
- Все компоненты 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 вызывать раздражение кожи. |
| S24 | Избегайте попадания на кожу. |
| S35 | Флакон и его содержимое после использования утилизировать с обеспечением мер безопасности. |
| S37 | Носите защитные перчатки. |
| S46 | При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку. |

- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Сообщества 1999/45/ЕС не классифицируются как опасные, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.
- Более подробная информация о мерах безопасности во время работы на анализаторе находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Мера предосторожности при работе

- Не используйте тест-системы после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.
- До загрузки тест-системы ARCHITECT MPO 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 данной инструкции.
- НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для того чтобы обеспечить целостность реагента. Правильность результатов не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.
- Надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами, это предохранит от контаминации.
 - После установки мембраны на флаконе с реагентом не переворачивайте флакон, иначе реагент вытечет, и это может повлиять на правильность результата анализа.
 - Со временем остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычные сухие соли, не влияющие на эффективность анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности во время работы системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкции по хранению

-  Тест-система ARCHITECT MPO 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 соблюдении правил обращения и хранения реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.
- Набор реагентов ARCHITECT MPO может храниться на борту системы ARCHITECT i с опцией протокола STAT в течение максимум 30 дней. После 30 дней тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT i или вне её. Вне системы храните реагенты при температуре 2-8°C (с мембранами и замещаемыми крышечками на флаконах) в вертикальном положении. Если реагенты хранятся вне системы, то рекомендуется держать их в их собственных лотках и коробках, чтобы они находились в вертикальном положении. Если флакон с микрочастицами хранился не вертикально (с установленной мембраной) в холодильнике вне системы, тест-система должна быть утилизирована. После извлечения из системы реагенты должны быть просканированы для корректировки таймера на борту.

Индикаторы порчи реагентов

Если результаты образца контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче тест-системы или технических неполадках с оборудованием. Результаты сопряжённых исследований неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Более подробная информация об устранении проблем находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- До начала проведения анализа на системе ARCHITECT i с опцией протокола STAT должен быть установлен файл анализа ARCHITECT MPO из CD-ROM Приложения В. Более подробная информация об установке файла анализа, просмотре и изменении параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.
- Информация о распечатке параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание процедур системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

- По умолчанию единицей измерения результата анализа ARCHITECT MPO является пмоль/л. Альтернативная единица измерения нг/мл может быть выбрана путём изменения параметра анализа "Result concentration units". Фактор конверсии, используемый системой, - 0,145.
 - Формула пересчёта:
(Концентрация в пмоль/л) x (0,145) = нг/мл

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Следующие пробирки для сбора образцов были апробированы для использования в тесте ARCHITECT MPO. Другие типы пробирок для сбора образцов не рекомендуются для использования в этом анализе.

- Трикалиевая соль EDTA (включая пробирки для сбора плазмы крови с сепаратором с трикалиевой солью EDTA) должны использоваться в тесте ARCHITECT MPO.
- Образцы должны собираться в пробирки для сбора с трикалиевой солью EDTA, так как в других пробирках для сбора образцов, включая пробирки для плазмы крови с гепарином, было замечено увеличение значений в результате секреции МПО из лейкоцитов.¹⁵
- Система ARCHITECT i не может определять тип образца. В обязанности оператора входит проверка правильности для теста ARCHITECT MPO типа образца, собранного в трикалиевую соль EDTA.

Состояние образцов

- Не используйте образцы в следующих состояниях:
 - инактивированные нагреванием
 - пулированные
 - гемолизированные
 - с заметной микробной контаминацией
 - взятые у трупов и другие жидкости организма
- Чтобы получить правильные результаты, образцы плазмы крови должны быть отделены от фибрина, эритроцитов и других твёрдых частиц.
- Чтобы избежать перекрёстной контаминации, с образцами пациентов обращайтесь осторожно. Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток.
- Для получения правильных результатов проверьте все образцы на наличие пузырьков. До начала проведения анализа удалите пузырьки аппликатором. Используйте новый аппликатор для каждого образца, чтобы избежать перекрёстной контаминации.

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора плазмы крови и инструкциям по центрифугированию. При подготовке образцов к тестированию гравитационного разделения недостаточно.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на медленной скорости, или перевернув пробирки 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Для получения правильных результатов до проведения анализа образцы должны быть помещены в центрифужную пробирку и отцентрифугированы, если
 - они содержат фибрин, эритроциты или другие твёрдые частицы,
 - их требуется повторно протестировать или
 - они были заморожены и разморожены.

Для тестирования перенесите очищенные образцы в чашечку для образцов или вторичную пробирку.

- Если на поверхности отцентрифугированного образца образуется липидный слой, образец нужно перенести в чашечку для образца или другую пробирку. Переносите только очищенный образец так, чтобы липидный слой остался в центрифужной пробирке.

Хранение

- Если тестирование откладывается более чем на 8 часов, отделите плазму крови от клеток или сепараторного геля. Образцы, чистые от клеток или сепараторного геля, могут храниться до 7 дней при температуре 2-8°C или замороженными (-10°C или ниже).
- Избегайте более трёх циклов заморозки/разморозки.

Транспортировка

- Рекомендуется перед транспортировкой отделить образцы от клеток или сепараторного геля.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с местными 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

- 8L11 ARCHITECT MPO Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- ARCHITECT i System с опцией протокола STAT
- 3K53 ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM** -WW (кроме США) - Приложение В
- 8L11-01 ARCHITECT MPO Calibrators
- 8L11-10 ARCHITECT MPO Controls
- 7D82-50 ARCHITECT i **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT**
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**
- Пипетки или наконечники для пипеток (опционно)

Информация о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура проведения анализа

- До загрузки тест-системы ARCHITECT MPO 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 первый раз дальнейшее перемешивание не требуется.
 - **Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.**
 - Визуально проверьте, ресуспендировались ли микрочастицы. Если микрочастицы все ещё прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - **Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Обратитесь к местному представителю Abbott.**
 - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Более подробная информация о помещении мембраны на флакон находится в разделе **Меры предосторожности** данной инструкции.
- Загрузите набор реагентов ARCHITECT MPO в систему ARCHITECT i с опцией протокола STAT.
 - Проверьте наличие всех необходимых для анализа реагентов.
 - Убедитесь в том, что на всех флаконах находятся мембраны.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Более подробная информация о заказе калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Введите заявку на тесты.
 - Информация о заказе образцов пациентов и контролей и общих операционных процедурах находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Минимальный объем образца в чашечке для образцов рассчитывается системой и распечатывается на отчете о заказе (Order List Report). Из одной чашечки для образцов можно брать образцы только для 10 тестов. Перед проведением теста проверьте правильность объема образца в чашечке для образцов, чтобы минимизировать эффект испарения.
 - Приоритетные образцы: 67 мкл для первого теста ARCHITECT MPO плюс 17 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT MPO из той же чашечки для образцов.
 - ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста ARCHITECT MPO плюс 17 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT MPO из той же чашечки для образцов.
 - > 3 часов на борту: необходим дополнительный объем образца. Информация об испарении образца и объемах находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
 - При использовании первичных или алиquotных пробирок используйте также мерную метку для обеспечения достаточного объема образца пациента.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
 - Перемешайте перед использованием калибраторы и контроли ARCHITECT MPO, аккуратно переворачивая флаконы.
 - Для получения требуемых объемов калибраторов и контролей ARCHITECT MPO держите флаконы **вертикально** и накапайте по 5 капель каждого калибратора или контроля в каждую соответствующую чашечку для образцов.
- Загрузите образцы.
 - Более подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
- Дополнительная информация о принципах работы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимальных результатов важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, описанным 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 со значениями МПО свыше 10000,0 пмоль/л помечены кодом ">10000.0" и могут быть разведены в использовании Протокола автоматического разведения или Процедуры ручного разведения.

Протокол автоматического разведения

- При использовании Протокола автоматического разведения система производит разведение образца в пропорции 1:4, автоматически рассчитывает концентрацию образца до разведения и сообщает результат.

Процедура ручного разведения

- Ручное разведение производится следующим образом:
 - Рекомендуется разводить образцы для анализа на МПО в пропорции 1:4.
 - Добавьте 50 мкл образца пациента к 150 мкл калибратора A ARCHITECT MPO или разбавителю ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent.
 - Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа (control order). Система использует этот фактор разведения для автоматического расчёта концентрации образца до разведения и сообщит результат. Результат (до введения фактора разведения) должен быть более 250 пмоль/л.
- Более подробная информация о заказе разведения находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Для проведения калибровки анализа ARCHITECT MPO протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в повторях. Для оценки калибровки анализа необходимо протестировать по одному образцу всех уровней контролей МПО. Убедитесь, что значения контролей не выходят за рамки диапазона концентраций, указанных в инструкции к контролям. Калибраторы должны быть загружены приоритетно.
- Диапазон калибровки: 0 — 10000 пмоль/л.

После принятия и сохранения результатов калибровки ARCHITECT MPO все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:

- используется тест-система с новым серийным номером
- значения контролей выходят за рамки диапазона допустимых значений.

Более подробная информация о проведении калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

Стандартизация

В настоящее время не существует международно признанного референсного метода или референсного материала для стандартизации. Калибраторы ARCHITECT MPO соотнесены с международным референсным стандартом, значение которого было определено спектрофотометрически с использованием молярного коэффициента поглощения ($178000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) полосы Соре МПО (430 нм).¹⁶

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля анализа ARCHITECT MPO заключаются в тестировании по одному контролю всех концентраций каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Соблюдайте правила Вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов.

Значения контроля ARCHITECT MPO должны быть в приемлемых диапазонах, указанных во вкладыше к контролю. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты соответствующего теста считаются ложными, и образец должен быть повторно протестирован. Может потребоваться также повторная калибровка анализа.

Проверка параметров теста

Более подробная информация о протоколах проверки параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В. Анализ ARCHITECT MPO принадлежит к методологической группе 1.

Используйте калибраторы ARCHITECT MPO вместо MasterCheck, как это описано в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчёт результатов

Анализ ARCHITECT MPO использует метод обработки данных по соответствию четырех-параметрической логистической кривой (4PLC, X-transform) для создания калибровочной кривой.

Сигнальные сообщения (Флажки)

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле Флажки. Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерения (Сообщаемый диапазон)

Диапазон измерения теста ARCHITECT MPO составляет от 20,0 до 10000,0 пмоль/л.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- В данном тесте должна использоваться трикальциевая соль EDTA (включая пробирки с сепаратором плазмы). **Не рекомендуется использовать другие типы образцов, такие как сыворотка крови, с литиевой солью гепарина или плазма крови с другими антикоагулянтами.** Результаты тестирования образцов с литиевой солью гепарина могут демонстрировать повышенные значения из-за секреции МПО из лейкоцитов.¹⁵
- Тестируемые методом ARCHITECT MPO образцы **ДОЛЖНЫ** быть обработаны в соответствии с инструкциями производителя пробирок для тестирования образцов. Неадекватная обработка, включая отклонения от рекомендаций по времени центрифугирования, скорости центрифугирования, а также от технологий подготовки образцов, может быть причиной получения неправильных результатов.
- В диагностических целях результаты анализа должны интерпретироваться с учётом других данных, напр., истории болезни, ЭКГ и других кардиологических биомаркеров.
- Образцы от пациентов с перинуклеарными антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (pANCA) могут показывать пониженные значения МПО. Для определения окончательного диагноза пациента могут потребоваться дополнительные клинические и диагностические данные.

• Образцы от пациентов с полным или частичным дефицитом МПО дают пониженные значения. Частота случаев дефицита МПО составляет 1 на 2000 населения.¹

• 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).¹⁷ Анализы таких образцов на тест-системе, использующей моноклональные мышинные антитела, могут приводить к ошибочно завышенным или заниженным значениям.^{17,18}

• Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут реагировать с иммуноглобулинами реагента, интерферируя *in vitro* с иммуноанализами.¹⁹ Присутствие гетерофильных антител в образце пациента может быть причиной получения аномальных значений.¹⁹ Для диагностирования может потребоваться дополнительная информация.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено исследование референсного диапазона в соответствии с инструкциями протокола C28-A2 Института клинических лабораторий и стандартов (CLSI, бывший Национальный комитет по стандартам клинических лабораторий [NCCLS]).²⁰ Образцы плазмы крови человека EDTA от очевидно здоровых людей были протестированы в одном повторе методом ARCHITECT MPO. Полученные значения суммированы в следующей таблице.*

Популяция	Кол. образцов	95%-ый процентиль (пмоль/л)	99%-ый процентиль (пмоль/л)
Женщины	200	246,6	359,1
Мужчины	200	354,3	664,8
Суммарный показатель	400	285,5	527,1

* Репрезентативные данные: результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных. В каждой лаборатории рекомендуется устанавливать собственный референсный диапазон, который может отличаться вследствие географических, популяционных, диетологических особенностей, а также факторов окружающей среды.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Тест ARCHITECT MPO разработан так, чтобы иметь воспроизводимость $\leq 10\%$ общего КВ в диапазоне от 250,0 до 5000,0 пмоль/л.

Было проведено исследование в соответствии с протоколом EP5-A2 CLSI.²¹ Были протестированы контроли ARCHITECT MPO и три панели плазмы крови с использованием трёх серий реагентов, в двух повторях, дважды в день, в течение 20 дней, на трёх анализаторах. Каждая серия реагентов в этом исследовании использовала свою собственную калибровочную кривую. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Ана- ли- зат	Серия	Средн. конц. N	Внутри серии SKO	%KB	Суммарный показатель SKO	%KB
Низкий контроль	1	A	80	500,5	26,4	5,3	28,2
		B	80	423,6	18,1	4,3	24,6
		C	80	430,4	14,7	3,4	21,0
	2	A	80	394,3	14,1	3,6	21,8
		B	80	378,1	18,2	4,8	23,9
		C	80	410,4	13,8	3,4	24,8
	3	A	80	444,2	16,0	3,6	20,9
		B	80	404,8	16,4	4,1	22,9
		C	80	413,3	18,4	4,5	20,7
Средний контроль	1	A	80	1339,2	35,0	2,6	61,8
		B	80	1265,0	40,7	3,2	58,6
		C	80	1249,7	29,9	2,4	50,8
	2	A	80	1107,4	31,1	2,8	46,8
		B	80	1134,6	34,0	3,0	60,8
		C	80	1158,8	35,8	3,1	61,6
	3	A	80	1186,1	30,7	2,6	42,7
		B	80	1130,4	36,9	3,3	43,1
		C	80	1151,2	20,6	1,8	36,4
Высокий контроль	1	A	80	3899,1	72,0	1,8	141,2
		B	80	4000,1	92,3	2,3	154,3
		C	80	3828,9	72,2	1,9	136,3
	2	A	80	3409,1	126,1	3,7	146,7
		B	80	3589,1	119,2	3,3	151,8
		C	80	3493,9	75,2	2,2	146,7
	3	A	80	3446,8	85,8	2,5	121,5
		B	80	3426,8	109,5	3,2	123,0
		C	80	3428,4	84,8	2,5	113,0
Низкая панель	1	A	80	244,0	16,0	6,6	21,6
		B	80	196,2	12,2	6,2	19,3
		C	80	197,5	15,1	7,6	17,1
	2	A	80	184,5	11,8	6,4	14,6
		B	80	177,1	11,5	6,5	15,4
		C	80	192,7	11,9	6,2	16,6
	3	A	80	218,5	8,3	3,8	14,3
		B	80	200,9	9,5	4,7	11,9
		C	80	198,8	8,1	4,1	9,8
Средняя панель	1	A	80	6000,7	151,4	2,5	233,3
		B	80	6113,8	183,4	3,0	263,2
		C	80	5812,7	107,3	1,8	216,4
	2	A	80	5350,3	168,0	3,1	224,4
		B	80	5553,5	165,7	3,0	261,0
		C	80	5295,7	137,8	2,6	248,0
	3	A	80	5326,0	122,6	2,3	248,7
		B	80	5367,7	172,7	3,2	273,6
		C	80	5239,5	113,0	2,2	164,8
Высокая панель	1	A	80	7617,3	182,6	2,4	306,0
		B	80	7729,8	162,2	2,1	312,7
		C	80	7309,7	124,5	1,7	261,4
	2	A	80	6847,9	282,9	4,1	373,2
		B	80	7023,8	219,9	3,1	324,0
		C	80	6631,3	162,3	2,4	295,9
	3	A	80	6657,3	118,0	1,8	319,9
		B	80	6748,7	163,4	2,4	341,2
		C	80	6557,2	152,2	2,3	229,8

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

Чувствительность

Функциональная чувствительность

Тест ARCHITECT MPO разработан так, чтобы иметь функциональную чувствительность $\leq 50,0$ пмоль/л при общем KB 20%.

В исследовании панели, состоявшие из образцов плазмы крови с диапазоном концентрации 8,8 - 90,6 пмоль/л, тестировались в двух повторях, в течение десяти дней, на одном анализаторе, с использованием двух серий реагентов и трёх калибровок, всего 40 повторов на панель. Рассчитали общие %KB (совместно компоненты дисперсии для повтора, серии, дня и серии реагента) и построили их зависимость от средней концентрации. Была построена корреляционная кривая по полученным в исследовании точкам, значение функциональной чувствительности было рассчитано как концентрация, соответствующая 20% уровню KB огибающей кривой. Наименьшее значение теста ARCHITECT MPO с 20% KB было рассчитано как 41,4 пмоль/л.*

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

Предел обнаружения

Тест ARCHITECT MPO разработан так, чтобы иметь предел обнаружения (ПО) $\leq 20,0$ пмоль/л. В соответствии с протоколом EP17-A22 CLSI было проведено исследование. ПО был рассчитан как 10,9 пмоль/л.*

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

Линейность

Тест ARCHITECT MPO разработан так, чтобы быть линейным от 50,0 до 10000,0 пмоль/л, что доказано исследованием, проведённым в соответствии с протоколом CLSI EP6-A.²³

Специфичность

Специфичность теста ARCHITECT MPO составляет $\leq 1,8\%$ перекрёстной реактивности при тестировании с перечисленными ниже в таблице веществами. Специфичность теста была определена методом добавления каждого вещества к образцам плазмы крови человека с уровнями МПО от 380,9 до 5276,5 пмоль/л.*

Вещество	% кросс-реакт.		% кросс-реакт.	
	Конц.	реакт.	Конц.	реакт.
α -1 antitrypsin	13 нМ	0,1	1300 нМ	0,0
C reactive protein (CRP)	5 нМ	-0,3	500 нМ	0,0
Lysozyme	45 нМ	-0,1	4500 нМ	0,0
IgA	4 нМ	-0,6	400 нМ	0,0
Elastase	25 нМ	0,1	2500 нМ	0,0
Eosinophil peroxidase	9 нМ	-0,1	900 нМ	0,0
Lactoperoxidase	8 нМ	-0,3	800 нМ	0,0
Lactoferrin	8 нМ	-0,1	800 нМ	0,0
COX-1, ovine	9 нМ	-0,3	900 нМ	0,0
COX-2, человека	9 нМ	-1,1	900 нМ	0,0
Thyroid peroxidase	6 нМ	0,9	600 нМ	0,0
Troponin-I	22 нМ	0,3	2200 нМ	0,0

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

Интерференция

Потенциальная интерференция билирубина, гемоглобина, триглицеридов и общего белка в тесте ARCHITECT MPO составляет $\leq 10\%$ при указанных уровнях.

Было проведено исследование в соответствии с документом EP7-A2²⁴ CLSI для тест-системы ARCHITECT MPO. К образцам с уровнями МПО от 114,2 до 5023,2 пмоль/л добавляли следующие потенциально интерферирующие вещества. Наблюдаемая во время исследования интерференция была в диапазоне от -9,3% до 5,8%.*

Потенциально интерферирующие вещества	Концентрация потенциально интерферирующего вещества
Билирубин	20 мг/дл
Гемоглобин	1500 мг/дл
Общий белок (низкий)	3 г/дл
Общий белок (высокий)	12 г/дл
Триглицериды	3000 мг/дл

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

Оценка интерференции препаратов

Потенциальная интерференция в тесте ARCHITECT MPO следующих препаратов составляет $\leq 10\%$ при указанных уровнях.

Было проведено исследование тест-системы ARCHITECT MPO в соответствии с протоколом EP7-A2 CLSI. К образцам с уровнями МПО от 315,0 до 5162,5 пмоль/л добавляли различные препараты. Наблюдаемая во время исследования интерференция была в диапазоне от -6,3% до 2,4%.*

Препарат	Конц. препарата	Препарат	Концен. препарата
Acetylsalicylic acid	600 мг/л	Lithium heparin	3000 Е/л
Albumin	50000 мг/л	Lovastatin	53 мг/л
Amoxicillin	75 мг/л	Methotrexate	160 мг/л
Ampicillin	50 мг/л	Metoprolol	5 мг/л
Captopril	5 мг/л	Naproxen	500 мг/л
Ceruloplasmin	600 мг/л	Niacin	0,5 мг/л
Clopidogrel	2,5 мг/л	Nifedipine	0,4 мг/л
Basulphate			
Enalapril Maleate	0,3 мг/л	Nitroglycerine	0,5 мг/л
Erythromycin	60 мг/л	Propranolol	5 мг/л
Fenofibrate	45 мг/л	Spironolactone	0,6 мг/л
Hydrochlorothiazide	6 мг/л	Streptokinase	1 г/л
Hydrocortisone	0,69 мг/л	Trandolapril	40 мг/л
Ibuprofen	500 мг/л	Triamterene	0,15 мг/л
Indomethacin	36 мг/л	Urokinase	1 г/л
Isosorbide dinitrate	0,15 мг/л	Verapamil	2 мг/л
Lisinopril	4 мг/л	Warfarin	30 мг/л

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

Оценка других потенциальных интерферентов

Потенциальная интерференция НАМА и ревматоидного фактора (РФ) в тесте ARCHITECT MPO составляет $\leq 10\%$. Было проведено исследование, в котором методом ARCHITECT MPO тестировались образцы с НАМА и РФ с целью определения клинической специфичности. Образцы, положительные на НАМА и РФ, оценивались на % интерференции с уровнями МПО от 282,7 до 6102,7 пмоль/л. Средний % интерференции приведен в следующей таблице.*

Другие потенциальные интерференты	Кол. образцов	Средний % интерференции
Положительный на НАМА	10	2,8
Положительный на РФ	20	-0,7

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

Образцы пациентов с антителами pANCA могут давать пониженные значения МПО. Было проведено исследование, в котором тест ARCHITECT MPO оценивали методом тестирования шести образцов с антителами pANCA. Наблюдаемая во время исследования интерференция была в диапазоне от -20,4% до 6,0%.*

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

Метод сравнения

Тест ARCHITECT MPO assay имеет коэффициент корреляции (r) $\geq 0,9$ для образцов с уровнями ≥ 200 пмоль/л. Было проведено исследование, в котором тест ARCHITECT MPO сравнивали с коммерческим иммуноанализом (Тест сравнения).* Данные этого исследования были проанализированы методом регрессии Passing-Bablok** и суммированы в следующей таблице.***

Кол. образцов	Угол наклона (95% ДИ) ^а	Пересечение (95% ДИ)	Коэффициент корреляции (r)
348	1,09 (1,06 - 1,12)	-82,1 (-111,6 - -55,4)	0,956

Диапазон образцов (ARCHITECT): 240,5 - 6915,4 пмоль/л

Диапазон образцов (Тест сравнения): 252,6 - 7264,9 пмоль/л

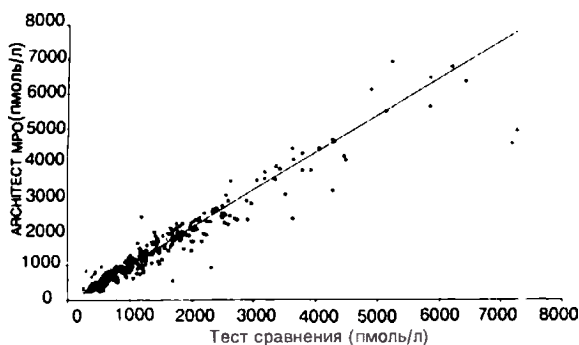
а Доверительный интервал (ДИ)

* Образцы плазмы крови с литиевой солью гепарина были использованы в исследовании метода сравнения, в котором требуется использование образцов того же типа. В этом контрольном исследовании использовались образцы, хранившиеся в одинаковых для обоих тестов условиях. Образцы с литиевой солью гепарина могут давать повышенные значения из-за секреции МПО из лейкоцитов.¹⁵ Пробирки с литиевой солью гепарина не рекомендуется использовать в тесте ARCHITECT MPO из-за потенциальной вариабельности результатов в зависимости от хранения. Надёжность значений МПО не может быть гарантирована при использовании пробирок для сбора образцов с литиевой солью гепарина, и поэтому не рекомендуется использовать их в тесте ARCHITECT MPO.

** Метод линейной регрессии без специальных допущений относительно распределения образцов и ошибок при измерении.²⁵

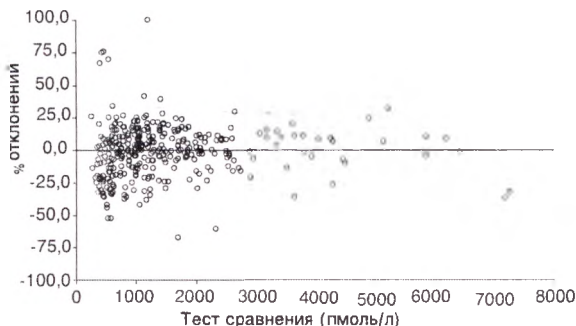
*** Репрезентативные данные: результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

ARCHITECT MPO vs. Тест сравнения



Анализ отличий теста ARCHITECT MPO от теста сравнения был проведён на тех же 348* образцах в диапазоне от 240,5 до 6915,4 пмоль/л и от 252,6 до 7264,9 пмоль/л соответственно. Следующие репрезентативные данные дают представление о разнице между этими двумя тестами. Среднее расхождение между ARCHITECT MPO и тестом сравнения в этом исследовании составило -0,6%. 95%-ый доверительный интервал среднего процента расхождения составил -45,3% - 44,0%. Результаты исследования суммированы ниже.**

ARCHITECT MPO % отклонений от Теста сравнения



* Две точки на графике были включены в анализ, но исключены из графика отклонений. % отклонений между двумя тестами для этих точек на графике был 183,1% и 100,1%. Значения концентраций теста ARCHITECT MPO и теста сравнения были 853,7 пмоль/л vs. 301,6 пмоль/л и 2394,9 пмоль/л vs. 1196,6 соответственно.

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

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* 2005;77:598-625.
2. Nicholls SJ and Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1102-11.
3. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
4. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349(17):1595-1604.
5. Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, et al. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(20):1993-2000.
6. Zhang R, Brennan M-L, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001;286(17):2136-42.
7. Meuwese MC, Stroes ESG, Hazen SL, et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(2):159-65.
8. Tang WHW, Brennan M-L, Philip K, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98:796-9.
9. Ng LL, Pathik B, Loke IW, et al. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *Am Heart J* 2006;152(1):94-101.
10. Tang WHW, Tong W, Troughton RW, et al. Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(24):2364-70.
11. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
12. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
13. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
14. 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.
15. Lueders C, Müller C, Danne O, et al. Effect of collection tube on myeloperoxidase concentration [abstract]. 2007 American Association for Clinical Chemistry Annual Meeting, San Diego, California, July 2007.
16. Agner, K. Crystalline myeloperoxidase. *Acta Chem. Scand* 1958;12(1):89-94.
17. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Acta Endocrinol* 1985;45:879-85.
18. 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.
19. Boscato LM, Stuart MC. - гетерофильных антител a Problem for all Immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27--33.
20. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS Document C28-A2. Wayne, PA: NCCLS. 2000.
21. 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.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS. 2004.
23. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS. 2003.
24. 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.

25. 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.

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064



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

Дистрибьютор Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA



ABBOTT
Diagnostics Division

Декабрь 2007

© 2007 Abbott Laboratories



MPO Calibrators

(Калибраторы MPO)

Используемые символы



Регистрационный номер
упаковки



Калибратор (A - F)



Для диагностики *in*
Vitro на медицинском
аппарате



Хранить при
температуре 2-8°C



Внимание, смотрите
прилагаемую
документацию



Номер серии
упаковки



Срок годности



Производитель



Авторизованный
представитель

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT MPO Calibrators предназначены для калибровки системы ARCHITECT i с опцией протокола STAT при количественном определении миелопероксидазы (MPO) в плазме EDTA крови человека. Более подробная информация содержится в инструкции к реагенту ARCHITECT MPO и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (по 4,0 мл) калибраторов ARCHITECT MPO Calibrators. Калибраторы A-F содержат MES буфер с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Калибраторы B-F содержат миелопероксидазу человека (очищенную). Консервант: ProClin 300. Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация MPO	
	пмоль/л	нг/мл
CAL A	0	0,0
CAL B	500	72,5
CAL C	1500	217,5
CAL D	3000	435,0
CAL E	5000	725,0
CAL F	10000	1450,0

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

В настоящее время не существует международно признанного, согласованного референсного метода или референсного материала для стандартизации. ARCHITECT MPO Calibrators соотнесены с внутренним референсным стандартом, установленным спектрофотометрически, с использованием молярного коэффициента поглощения (178000 M⁻¹см⁻¹) полосы MPO (430 нм).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностике *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT MPO Calibrators остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.



ВНИМАНИЕ: данный продукт содержит полученные от человека и/или потенциально инфекционные компоненты. Полный перечень содержится в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не инфицированы. Поэтому все материалы, полученные от человека, рекомендуется считать потенциально инфекционными. Рекомендуется обращаться с этими реагентами и биоматериалами человека в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA)¹. При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2,² или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}

- MPO, использованная в калибраторах B-F, получена из цельной крови человека, не реактивной на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-NCV.
- Все компоненты содержат метилтиотиазолон, которые являются компонентами ProClin. Эти компоненты классифицируются соответствующими директивами Европейского Сообщества (EC) 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 после использования утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S37 Носите защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.



Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Калибраторы можно использовать сразу после извлечения их из холодильника, где они хранились при температуре 2-8°C.
- Перед каждым использованием перемешайте содержимое флаконов, аккуратно переворачивая их 5-10 раз. Закрывайте флаконы плотно крышечками и храните при температуре 2-8°C сразу после использования.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Third Edition. Geneva: World Health Organization, 2004.
4. 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.

ProClin является собственностью его соответствующего владельца.

Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

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

Дистрибьютор Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA

ABBOTT
Diagnostics Division

Январь 2009
© 2007, 2009 Abbott Laboratories

ARCHITECT
SYSTEM

ru

МПО

REF 8L11-10

C8L11R

IVD

CE



МПО

Controls

(контроли МПО)

Используемые символы

REF

Регистрационный номер



Срок годности

IVD

Для диагностики *In Vitro* на медицинском аппарате

LOT

Номер серии упаковки



Хранить при температуре 2-8°C

CONTROL L

Контроли Низкий, Средний, Высокий (L, M, H)



ВНИМАНИЕ: См. прилагаемую документацию



Производитель

EC REP

Авторизованный представитель

НАЗНАЧЕНИЕ

Контроли ARCHITECT MPO Controls предназначены для проверки воспроизводимости теста и выявления систематических аналитических отклонений системы ARCHITECT i с опцией протокола STAT (реагента, калибраторов и анализатора) при количественном определении миелопероксидазы (МПО) в EDTA плазме крови человека.

Более подробная информация содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT MPO.

СОДЕРЖИМОЕ

3 флакона (по 8,0 мл каждый) контролей ARCHITECT MPO Controls содержат МПО (человека, очищенную) в МЕС буфере с протеиновыми (бычьими) стабилизаторами.

Консервант: ProClin 300.

Следующие диапазоны могут быть использованы для установления отдельных значений контролей при тестировании на системе ARCHITECT i:

Контроль	Концентрация		Диапазон	
	пмоль/л	нг/мл	пмоль/л	нг/мл
CONTROL L	400	58,0	240 - 560	34,8 - 81,2
CONTROL M	1200	174,0	840 - 1560	121,8 - 226,2
CONTROL H	3600	522,0	2520 - 4680	365,4 - 678,6

Каждая лаборатория должна установить свои диапазоны допустимых значений для каждой новой серии контролей на каждом уровне концентрации. Процедуру следует проводить путём не менее 20 исследований на протяжении нескольких (3-5) дней. В это исследование нужно включить возможные варианты вариабельности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Среди факторов вариантности могут фигурировать:

- Несколько действующих калибровок
- Различные серии реагентов
- Различные серии калибраторов
- Различные аналитические модули
- Результаты, получаемые в разное время суток

Эти результаты следует использовать при определении параметров контроля качества Вашей лаборатории.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностики *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования контроли ARCHITECT MPO остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.
- **ВНИМАНИЕ:** данный продукт содержит компоненты, полученные от человека и/или потенциально инфекционные. Полный список смотрите в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данного вкладыша. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные из крови человека, или инактивированные микроорганизмы не являются переносчиками инфекции. Поэтому рекомендуется все материалы, полученные от человека, считать потенциально инфекционными. С данными реагентами и образцами, полученными от человека, рекомендуется обращаться в соответствии со стандартом OSHA для передающихся с кровью патогенов.¹ При работе с материалами, содержащими или потенциально содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать меры биобезопасности. Уровень 2,² или другие надлежащие меры биобезопасности.^{3,4}
- МПО, использованные в контролях, получены из цельной крови человека, не реактивной на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-НСV.
- Все компоненты 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 вызывать раздражение кожи.
- S24 Избегайте попадания на кожу.
- S35 Флакон и его содержимое после использования утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S37 Носите защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.



Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Контроли можно использовать сразу после извлечения из холодильника, где они хранились при температуре 2-8°C.
- Перед каждым использованием перемешайте контроли, аккуратно переворачивая флаконы 5-10 раз. После каждого использования плотно закрывайте флаконы крышечкой и храните при температуре 2-8°C.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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.



Abbott Laboratories
Diagnostic Division
Abbott Park, IL 60064 USA

ProClin является собственностью своего владельца.



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

Дистрибьютор Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

ABBOTT
Diagnostics Division

Ноябрь 2007

© 2007 Abbott Laboratories

ARCHITECT

SYSTEM

ru

C-Peptide

IVD REF 3L53

B3L53R

48-1651/R1

Смотрите выделенные изменения

Ревизия: сентябрь 2008

C-Peptide

С-пептид)

Для дополнительной информацией обращайтесь в местную службу технической поддержки

Перед употреблением продукта внимательно прочитайте данную инструкцию. Следуйте рекомендациям, приведённым в данной инструкции. При отклонении от указаний по использованию данной инструкции надёжность результатов теста не гарантируется.

Используемые символы

REF	Регистрационный номер	SN	Номер серии упаковки
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
LOT	Номер серии	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
	Срок годности	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышки
 2°C	Хранить при температуре 2-8°C	REAGENT LOT	Серийный номер набора реагентов
	См. руководство по эксплуатации	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа
EC REP	Авторизованный представитель	CONTROL NO.	Номер контроля
	Производитель	SEPTUM	Мембрана

Подробное описание используемых символов содержится в разделе РЕАГЕНТЫ.

ЗНАНИЕ

ARCHITECT C-Peptide

ЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT C-Peptide является хемилюминесцентным иммуноанализом микрочастицах (МИФА) для количественного определения пептида в сыворотке и плазме крови, а также моче человека на системе ARCHITECT i System. ARCHITECT C-Peptide используется для вспомогательной оценки при ведении больных с аномальной реакцией инсулина, включая сахарный диабет.

БШЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА И ЕГО НАЗНАЧЕНИЕ

Пептид человека является отдельной полипептидной цепью, состоящей из 31-ой аминокислоты. Он соединяет цепи инсулина A и B в предшественнике молекулы проинсулина, который хранится в секреторных гранулах островковых клеток поджелудочной железы (β-клеток).^{1,2,3} В инсулиновом биосинтезе С-пептид способствует формированию соответствующей вторичной и третичной структуры гормона.^{3,4} С-пептид и инсулин секретируются в одинаковых эквимолярных количествах, однако, С-пептид в незначительной степени перерабатывается печенью и выводится почками и поэтому находится в периферическом кровообращении длительное время. Это приводит к более длительному периоду полувыведения (> 30 минут) и меньшим колебаниям концентраций С-пептида в сравнении с инсулином (5 минут).^{4,5} Поэтому измерения концентраций С-пептида более точно отражают уровни секреции инсулина поджелудочной железой чем измерения самого инсулина. Кроме того, концентрация С-пептида не зависит от экзогенного инсулина и не подвергается влиянию аутоантител к инсулину, выработанных в ответ на терапию инсулином.

Определение суточного выделения С-пептида в моче является дополнительной возможностью для наблюдения средней секреции инсулина β-клетками. С-пептид используется как анализ функции β-клеток у пациентов в различных клинических условиях, включая диабет 1-го типа, и для дифференциальной диагностики гипогликемии и безконтрольного самолечения инсулином.^{6,7,8} Низкий уровень С-пептида можно ожидать при сниженной секреции инсулина, как в случае инсулинозависимого диабета (диабет 1-го типа, латентный аутоиммунный диабет взрослых (ЛАДВ)). Повышенные уровни С-пептида могут быть обнаружены в случае, когда активность β-клеток повышена как при гиперинсулинизме и инсуломе.⁹ Молярное отношение С-пептид/инсулин может рассматриваться как оценка печеночного клиренса, так как при печеночной недостаточности снижается метаболизм инсулина, что приводит к аномально большой пропорции инсулина в периферическом кровообращении.¹⁰

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ ARCHITECT C-Peptide является двухступенчатым иммуноанализом на микрочастицах МИФА для количественного определения С-пептида в сыворотке и плазме крови и моче человека с использованием гибких протоколов анализа Chemiflex.

На первой стадии смешиваются образец, разбавитель анализа и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к С-пептиду человека. Присутствующий в образце С-пептид связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к С-пептиду человека, образуя комплекс антиген-антитело. После промывки на второй стадии добавляется акридин-меченный конъюгат с антителами к С-пептиду человека и образуется реакционная смесь. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы.

Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция оценивается в относительных световых единицах (RLU). Между количеством С-пептида в образце и RLU, выявленным оптической системой ARCHITECT i, существует прямая зависимость. Результаты рассчитываются автоматически по предварительно полученной калибровочной кривой.

Подробную информацию о системе и технологии анализа смотрите в Разделе 3 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РЕАГЕНТЫ

Набор реагентов, 100 тестов

ARCHITECT C-Peptide Reagent Kit (3L53)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл) содержит микрочастицы, сенсibilизированные антителами (мышинными, моноклональными) к С-пептиду в ТРИС буфере. Консерванты: ProClin 300, ProClin 950.

- **CONJUGATE** 1 флакон (5,9 мл) содержит акридин-меченный конъюгат с антителами (мышинными, моноклональными) к С-пептиду человека в MES буфере с белковыми (бычьими) стабилизаторами и детергентом. Консервант: азид натрия.
- **ASSAY DILUENT** 1 флакон (10,0 мл) разбавителя образца, содержащего MES буфер с сурфактантом и белковыми (бычьими, мышинными) ингибиторами. Консерванты: ProClin 300, ProClin 950.

Разбавитель образца

ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 флакон (100 мл) разбавителя ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent содержит забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробный препарат.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

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

ARCHITECT i Trigger Solution

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

ARCHITECT i Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Промывочный буфер содержит забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробный препарат.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для диагностики *In Vitro*.

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются биоматериалы человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от 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).¹¹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2,¹² или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{13,14}
- Микрочастицы и разбавитель образца содержат метилизотиазолон, которые являются компонентами ProClin. Данные компоненты в соответствии с действующими директивами Европейского сообщества (ЕС) классифицируются как: Раздражающие вещества (Xi). Ниже приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S):



- | | |
|-----|---|
| R43 | Может вызвать раздражение кожи при контакте. |
| S24 | Избегать контакта с кожей. |
| S35 | Флакон и его содержимое утилизировать с обеспечением мер безопасности. |
| S37 | Использовать защитные перчатки. |
| S46 | При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку. |

- Конъюгат содержит азид натрия. При соприкосновении с кислотами выделяется высокотоксичный газ. Флакон и его содержимое должны быть утилизированы с обеспечением мер безопасности.
- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Сообщества 1999/45/ЕС не классифицируются как опасные, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.
- Подробная информация о безопасной утилизации азидов натрия и о мерах предосторожности при работе на анализаторе находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Меры предосторожности при работе

- Не используйте реагенты после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.

До загрузки тест-системы ARCHITECT C-Peptide 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 данной инструкции.

НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для того чтобы обеспечить целостность реагента. Правильность результатов анализа не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.

Для предотвращения контаминации надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами.

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 остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычно сухие соли, не влияющие на качество анализа.

Более подробная информация о мерах предосторожности во время работы системы находится в Разделе 7 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Инструкции по хранению

 Набор реагентов ARCHITECT C-Peptide следует хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении и может использоваться сразу после извлечения из холодильника, где он хранился при температуре 2-8°C.

При соблюдении правил обращения и хранения реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.

Система ARCHITECT C-Peptide может находиться на борту системы ARCHITECT i System максимум 30 дней. После 30 дней нахождения на борту тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT i System или вне её. Вне системы храните реагенты при температуре 2-8°C (с мембранами и сменными крышечками) в вертикальном положении. Вне системы рекомендуется хранить реагенты в их оригинальных лотках и коробках, чтобы обеспечить их вертикальное положение. Если флакон с микрочастицами хранился в холодильнике вне системы не в вертикальном положении (с установленной мембраной) тест-система не пригодна для использования. После извлечения реагентов из системы следует начать сканирование для обновления показаний находящегося на борту таймера стабильности.

Индикаторы порчи реагентов

Если значение образца контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче реагентов или технических неполадках с оборудованием. Все результаты тестов признаются недействительными, и образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Информация по обнаружению и устранению неисправностей содержится в Разделе 10 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

Файл анализа ARCHITECT C-Peptide должен быть установлен на системе ARCHITECT i System с диска с программным обеспечением ARCHITECT i Assay CD-ROM Addition E перед проведением анализа. Подробная информация по установке файла анализа и просмотру и изменению параметров анализа содержится в Разделе 2 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Более подробная информация о распечатке параметров анализа содержится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Подробное описание работы анализатора содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

Единицей измерения по умолчанию для анализа ARCHITECT C-Peptide является нг/мл. Альтернативной единицей измерения анализа является пмоль/л, для чего в параметре анализа "Result concentration units" необходимо выбрать пмоль/л. Фактор конверсии, используемый системой, - 333,33.

- Формула конверсии:
(Концентрация в нг/мл) x (333,33) = пмоль/л.

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Система ARCHITECT i System не может определять тип образца. В обязанности оператора входит проверка правильности типов образцов, используемых для анализа ARCHITECT C-Peptide.

Сыворотка и плазма крови

Приведенные ниже пробирки для образцов были проверены на возможность использования в анализе ARCHITECT C-Peptide. Другие виды пробирок для образцов не проверялись для использования в данном анализе.

- Сыворотка крови человека (включая сыворотку, собранную в пробирки с сепаратором сыворотки)
- Плазма крови человека собранная в пробирки с:

- калиевая соль ЭДТА • гепарин аммония
- литий гепарин • фторид натрия / оксалат калия
- натрий гепарин • Плазма в пробирках с сепаратором (литий гепарин)

Пробирки для сбора плазмы с цитратом натрия не могут использоваться для анализа ARCHITECT C-Peptide.

Жидкие антикоагулянты могут давать эффект разведения, что приводит к низким концентрациям образцов пациентов.

Моча

Образцы суточной мочи могут быть использованы для анализа ARCHITECT C-Peptide. Образцы мочи должны быть собраны без консервантов в течение суток в чистый одноразовый контейнер. Процесс сбора образцов должен осуществляться при температуре 2-8°C.

Состояния образцов

- Не использовать образцы в следующих состояниях:
 - термически инактивированные образцы
 - пулированные образцы
 - сильно гемолизированные (> 500 мг/дл)
 - образцы с явной микробной контаминацией
 - образцы, взятые от трупов, а также другие биологические жидкости кроме сыворотки, плазмы крови и мочи.
- Для достижения оптимальных результатов важно, чтобы образцы не содержали фибрин, эритроциты или другие твердые частицы. Образцы сыворотки крови, взятые у пациентов, которым назначена антикоагулянтная или тромболитическая терапия, могут в результате незаконченного образования сгустков содержать фибрин.
- При обращении с образцами крови пациентов соблюдать осторожность для предотвращения перекрестной контаминации. Рекомендуется использовать одноразовые пипетки или наконечники для пипеток.
- Для достижения оптимальных результатов проверьте все образцы на наличие пузырьков. Перед проведением анализа удалите пузырьки с помощью аппликатора. Для предотвращения перекрестной контаминации для каждого образца используйте новый аппликатор.

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям производителя пробирок для сбора плазмы или сыворотки крови. При подготовке образцов к тестированию гравитационного разделения недостаточно.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на медленной скорости, или перевернув пробирку 10 раз. Визуально осмотрите образцы. Если наблюдается расслоение, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Для получения правильных результатов образцы необходимо перенести в центрифужные пробирки и отцентрифугировать при скорости ≥ 10000 ОЦС (Относительная центробежная сила) в течение 10 минут до начала тестирования, если они содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы. Для тестирования перенесите очищенные образцы в чашечку для образцов или вторичную пробирку.
- Отцентрифугированные образцы с липидным слоем должны быть перемещены в чашечку для образца или другую пробирку. Переливайте образец аккуратно, чтобы в образец не попал липидный слой.

Транение**Сыворотка и плазма крови**

- Если тестирование откладывается более чем на 8 часов при температуре 15-30°C или на 48 часов при температуре 2-8°C, удалите из образцов сыворотки или плазмы крови сгустки, эритроциты или сепараторный гель. До начала тестирования образцы могут храниться до 24 часов при температуре 15-30°C или 48 часов охлажденными при температуре 2-8°C. Если тестирование откладывается более чем на 48 часов, храните образцы замороженными при температуре < -10°C.
- Образцы, хранившиеся замороженными в течение 3 месяцев, не показали никаких отличий в рабочих характеристиках. Необходимо избегать более 3-х циклов замораживания/оттаивания.

Моча

- Образцы суточной мочи, которые не будут протестированы в течение 24 часов должны храниться замороженными при температуре < -10°C.
- Образцы, хранившиеся замороженными в течение 3 месяцев, не показали никаких отличий в рабочих характеристиках. Необходимо избегать более 3-х циклов замораживания/оттаивания.

Транспортировка

- Перед транспортировкой рекомендуется отделить образцы от сгустков, эритроцитов или сепараторного геля.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с местными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы могут перевозиться на мокром или сухом льду. Не храните образцы после истечения срока годности, указанного выше.

ПРОЦЕДУРА**Предоставляемые материалы**

- 3L53 ARCHITECT C-Peptide Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- ARCHITECT i System
- 1L65 ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM** - США - Приложение E
- 1L66 ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM** - WW (кроме США) - Приложение E
- 3L53-01 ARCHITECT C-Peptide Calibrators
- 3L53-10 ARCHITECT C-Peptide Controls
- 7D82-50 ARCHITECT i **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT**
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**
- Пипетки или наконечники для пипеток (опционно) для получения объемов, указанных на экране заказов образцов пациентов и контролей.

Информацию о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, смотрите в Разделе 9 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Процедура проведения анализа

- До загрузки тест-системы ARCHITECT C-Peptide на борт в первый раз флакон с микрокапсулами необходимо перемешать для того, чтобы ресуспендировать микрокапсулы, осевшие во время транспортировки. После загрузки реагентов в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - **Переверните флаконы с микрокапсулами 30 раз.**
 - Визуально проверьте, ресуспендировались ли микрокапсулы. Если микрокапсулы все ещё прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрокапсулы полностью не ресуспендируются.
 - Если микрокапсулы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Свяжитесь с местным представителем Abbott.
 - После того как микрокапсулы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Инструкции по помещению мембран на флаконы смотрите в разделе Меры предосторожности при работе данного вкладыша.

- Загрузите тест-систему ARCHITECT C-Peptide на борт системы ARCHITECT i System.

- Убедитесь, что присутствуют все необходимые для анализа реагенты.
- Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Подробная информация о заказе калибровки находится в Разделе 6 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Закажите тесты.
 - Информация о заказе образцов пациентов и контролей и общих операционных процедурах находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
 - Образцы суточной мочи должны быть разведены с помощью автоматического протокола "URINE 1:10".
- Минимальный объем образца в чашечке для образцов рассчитывается системой и распечатывается на отчете о заказе (Order List Report). Объем в одной чашечке для образцов достаточно для проведения только 10 повторов. Перед проведением теста проверьте правильность объема образца в чашечке для образцов, чтобы минимизировать эффект испарения.

Сыворотка и плазма крови

- Приоритетные образцы: 75 мкл для первого теста Architect C-Peptide плюс 25 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT C-Peptide из той же чашечки для образцов.
- ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста на ARCHITECT C-Peptide плюс 25 мкл для каждого дополнительного теста на ARCHITECT C-Peptide из той же чашечки для образцов.
- При использовании первичных или алиquotных пробирок используйте также мерную метку для обеспечения достаточного объема образца пациента.

Моча

- Приоритетные образцы: 100 мкл для первого теста ARCHITECT C-Peptide плюс 50 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT C-Peptide из той же чашечки для образцов.
- ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста Architect C-Peptide плюс 50 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT C-Peptide из той же чашечки для образцов.
- При использовании первичных или алиquotных пробирок используйте также мерную метку для обеспечения достаточного объема образца пациента.
- Подготовьте калибраторы и контроли.
 - Перед использованием перемешайте калибраторы и контроли ARCHITECT C-Peptide, аккуратно переворачивая флаконы.
 - Для получения рекомендуемого объема калибраторов или контролей ARCHITECT C-Peptide держите флаконы вертикально и добавляйте по 4 капли каждого калибратора и контроля в соответствующую чашечку.
- Загрузите образцы.
 - Подробная информация о загрузке образцов находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Нажмите RUN.
- Дополнительная информация о принципах работы находится в Разделе 3 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Для достижения оптимальных результатов важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, описанным в Разделе 9 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT. Если правила работы в Вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образца**Сыворотка и плазма крови**

Образцы сыворотки или плазмы крови с концентрацией С-пептида > 30,00 нг/мл помечены флажком "> 30,00 ng/mL" и могут быть разведены с помощью процедуры ручного разведения.

- Ручное разведение производится следующим образом:
 - Предлагаемая пропорция разведения образца для анализа ARCHITECT C-Peptide - 1:2.
ПРИМЕЧАНИЕ: образцы, разведенные в пропорции > 1:2 (> 50% разбавителя) могут иметь повышенные значения выхода > 15%.
 - Добавьте 75 мкл образца крови пациента к 75 мкл разбавителя ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent.
 - Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа. Система использует этот фактор разведения для автоматического расчёта концентрации образца до разведения и сообщает результат. Результат (до введения фактора разведения) должен быть больше 0,02 нг/мл.

Более подробная информация о заказе разведения находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Моча

Образцы суточной мочи должны быть разведены с помощью автоматического протокола "URINE 1:10".

Образцы суточной мочи с концентрацией С-пептида > 300,00 нг/мл помечены флажком "> 300.00 ng/mL" и могут быть разведены с помощью процедуры ручного разведения.

- Ручное разведение производится следующим образом:
 - Предлагаемая пропорция разведения образца для анализа ARCHITECT C-Peptide - 1:20.
 - Добавьте 50 мкл образца мочи пациента к 950 мкл разбавителя ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent.
 - Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа. Система использует этот фактор разведения для автоматического расчёта концентрации образца до разведения и сообщает результат. Результат (до введения фактора разведения) должен быть больше 2,00 нг/мл.
- Более подробная информация о заказе разведения находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHITECT C-Peptide протестируйте калибраторы А - F в двух повторях. Для того чтобы проверить калибровку, протестируйте по одному образцу каждого уровня контроля ARCHITECT C-Peptide. Убедитесь, что значения контролей не выходят за рамки диапазона концентраций, указанных в инструкции к контролям. Калибраторы должны быть загружены в приоритетные позиции.
- Диапазон калибровки: 0,00 - 30,00 нг/мл (0 - 10000 пмоль/л).
- После того как калибровка ARCHITECT C-Peptide принята и сохранена, все остальные образцы могут тестироваться без дальнейшей калибровки, кроме случаев, когда:
 - используется тест-система с новым серийным номером
 - значения контролей выходят за границы диапазона допустимых значений.
- Подробную информацию о проведении калибровки смотрите в Разделе 6 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля качества анализа ARCHITECT C-Peptide заключаются в тестировании по одному контролю всех концентраций каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Если Вашей лаборатории требуется более частое использование контролей для проверки результатов тестов, следуйте принятым процедурам.

Значения контроля ARCHITECT C-Peptide должны быть в приемлемых диапазонах, указанных во вкладыше к контролю. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты соответствующего теста считаются ложными, и образец должен быть повторно протестирован. Может потребоваться повторная калибровка анализа.

Проверка параметров теста

Протоколы для проверки параметров теста смотрите в Приложении В Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT. Анализ ARCHITECT C-Peptide относится к методологической группе 1.

Используйте калибраторы ARCHITECT C-Peptide вместо MasterCheck, как описано в Приложении В Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ ARCHITECT C-Peptide для создания калибровочной кривой использует методику обработки данных четырех-параметрической логистической кривой (4PLC, Y-weighted).

Калькуляция

Система ARCHITECT i System рассчитывает среднее значение хемилюминесцентного сигнала калибраторов А - F в двух повторях, создает калибровочную кривую и сохраняет результат. Установленная по умолчанию единица измерения анализа ARCHITECT C-Peptide - нг/мл.

Диапазон единиц измерения (сообщаемый диапазон)

Диапазон единиц измерения для сыворотки/плазмы крови (определяется по ПО и по максимальному значению диапазона калибровки) анализа ARCHITECT C-Peptide - от 0,01 нг/мл до 30,00 нг/мл и от 0,10 нг/мл до 300,00 нг/мл - для мочи (определяется путем ПО и по максимальному значению диапазона калибровки предварительно разведенного образца мочи - 1:10).

Сигнальные сообщения (Флажки)

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле Флажки. Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, смотрите в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если результаты анализа ARCHITECT C-Peptide противоречат клиническим данным, для подтверждения результатов рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- В диагностических целях результаты анализа должны интерпретироваться с учётом других данных, например, симптомов, результатов других тестов и клинических проявлений.
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут реагировать с иммуноглобулинами реагентов, интерферируя с иммуноанализом *in vitro*.¹⁵ Пациенты, имеющие регулярные контакты с животными или продуктами сыворотки животных, могут быть подвержены данному влиянию, и могут наблюдаться аномальные результаты их тестирования. Для точной диагностики может потребоваться дополнительная информация.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные из моноклональных мышиных антител, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).^{16,17} Такие образцы могут показывать ложно повышенные или пониженные значения при их тестировании тест-системами, использующими мышиные моноклональные антитела.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование диапазонов референсных значений проводилось в соответствии с протоколом C28-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).¹⁸ Образцы сыворотки и суточной мочи, собранные у здоровых пациентов натошак, были протестированы в повторе с использованием тест-системы ARCHITECT C-Peptide. Данные исследования приведены в следующей таблице.*

Образец	Кол.	Процентиль			
		Среднее	2,5	97,5	Ед.
Сыворотка крови	123	1,78	0,78	5,19	нг/мл
Суточная моча	123	35,26	8,20	116,28	нг/мл
	98 ^a	75,60	23,74	206,96	мкг/сутки

* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных. Каждой лабораторией рекомендуется установить свой собственный диапазон референсных значений, который может быть уникальным для обслуживаемых пациентов, это зависит от географических факторов, пациента, диеты или окружающей среды.

^a Объём выделения суточной мочи был определён для 98 из 123 образцов мочи.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы воспроизводимость составляла ≤ 10% от общего КВ.

Исследование ARCHITECT C-Peptide было проведено в соответствии с протоколом EP5-A2 CLSI.¹⁹ Тестировались 9 образцов, содержащих 3 контроля ARCHITECT C-Peptide, 3 панели из сывороток крови и 3 панели из мочи с использованием двух серий реагентов, на двух анализаторах, в двух повторях, дважды в день, в течение двадцати дней.

нные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Инстр.	Серия	Кол.	Средн. конц. (нг/мл)	Внутри-серийно		Общий	
					СКО	%КВ	СКО	%КВ
Низкий	1	1	80	0,96	0,019	1,9	0,031	3,2
Контроль	2	2	80	0,96	0,030	2,8	0,030	3,2
Средний	1	1	80	3,86	0,060	1,6	0,081	2,1
Контроль	2	2	80	3,96	0,090	2,3	0,100	2,5
Высокий	1	1	80	17,22	0,308	1,8	0,359	2,1
Контроль	2	2	80	17,34	0,340	1,9	0,360	2,1
Сыворотка крови	1	1	80	0,69	0,014	2,0	0,027	3,9
Анелиз 1	2	2	80	0,75	0,015	2,0	0,030	4,0
Сыворотка крови	1	1	80	3,46	0,060	1,7	0,118	3,4
Анелиз 2	2	2	80	3,60	0,069	1,9	0,099	2,8
Сыворотка крови	1	1	80	14,63	0,225	1,5	0,404	2,8
Анелиз 3	2	2	80	14,63	0,350	2,4	0,393	2,7
Моча	1	1	80	8,45	0,239	2,8	0,316	3,7
Анелиз 1	2	2	80	8,66	0,469	5,4	0,567	6,5
Моча	1	1	80	44,93	0,838	1,9	1,170	2,6
Анелиз 2	2	2	80	46,72	1,511	3,2	2,052	4,4
Моча	1	1	80	140,51	2,856	2,0	4,763	3,4
Анелиз 3	2	2	80	146,08	6,881	4,7	7,141	4,9

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

Выход

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы средний выход составил 100 ± 15%.

Сыворотка крови

Выход анализа определяли путём добавления известных уровней концентрации C-пептида (0,05, 0,24, 1,20 и 6,00 нг/мл) к 10 образцам пулированной сыворотки со значениями C-пептида от 0,97 нг/мл до 16,33 нг/мл. Концентрация C-пептида определялась с помощью анализа ARCHITECT C-Peptide, и был рассчитан процент выхода. Процент выхода анализа ARCHITECT C-Peptide варьировал от 91,2% до 100,9% со средним значением 96,2%.*

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

Моча

Выход анализа определяли путём добавления известных уровней концентрации C-пептида (25, 50, 100 и 200 нг/мл) к 5 образцам мочи со значениями C-пептида от 6,12 нг/мл до 66,77 нг/мл. Концентрация C-пептида определялась с помощью анализа ARCHITECT C-Peptide, и был рассчитан процент выхода. Процент выхода анализа ARCHITECT C-Peptide варьировал от 98,9% до 101,2% со средним значением 99,8%.*

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

Линейность при разведении

Сыворотка крови

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы средний выход составил 100 ± 15% от ожидаемых результатов для образцов, разведённых в пропорции < 1:2 (< 50% разбавителя). Образцы, разведённые в пропорции > 1:2 (> 50% разбавителя), могут иметь повышенные значения выхода > 15%.

Линейность при разведении определяли путём использования образцов пулированной сыворотки со значениями C-пептида от 0,63 нг/мл до 15,66 нг/мл. Эти образцы были разбавлены вручную, используя разбавитель ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent при различных объемах разведения (1:2,0 - 1:1,1), в результате было получено 50% - 90% от первоначального значения C-пептида. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Разведение	Средн. наблюд. значение (нг/мл)	% среднего выхода ^a
1	Неразбавленный	0,63	---
	1:2,0 - 1:1,1	0,34 - 0,56	104,0
2	Неразбавленный	3,53	---
	1:2,0 - 1:1,1	1,85 - 3,10	100,9
3	Неразбавленный	10,19	---
	1:2,0 - 1:1,1	5,39 - 9,77	106,5
4	Неразбавленный	15,66	---
	1:2,0 - 1:1,1	8,18 - 14,06	101,5

Кроме того, линейность при разведении определяли путём использования образцов пулированной сыворотки со значениями C-пептида от 0,82 нг/мл до 21,20 нг/мл. Образцы с высокими уровнями разбавлялись образцами с низким уровнем для получения различных концентраций. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Парные образцы	До разведения (нг/мл)	После разведения (нг/мл)	% среднего выхода ^a
1	Низкий 0,82	2,36 - 5,62	102,2
	Высокий 6,95		
2	Низкий 1,56	4,08 - 10,10	95,4
	Высокий 13,20		
3	Низкий 2,62	7,39 - 16,79	102,7
	Высокий 21,20		

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

$$^a \% \text{ выхода} = \frac{\text{Среднее наблюдаемое (нг/мл)}}{\text{Среднее ожидаемое (нг/мл)}} \times 100$$

% среднего выхода = Средний % выхода всех разведений образца.

Моча

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы средний выход составил 100 ± 15% ожидаемого результата.

Линейность при разведении определяли путём использования образцов мочи со значениями C-пептида от 6,80 нг/мл до 284,48 нг/мл. Эти образцы были разбавлены вручную, используя разбавитель ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent при различных объемах разведения (1:10,0 - 1:1,1), результат был 10% - 90% от первоначального значения C-пептида. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Разведение	Средн. наблюд. значение (нг/мл)	% среднего выхода ^a
1	Неразведен.	6,80	---
	1:10,0 - 1:1,1	0,74 - 6,40	107,0
2	Неразведен.	75,64	---
	1:10,0 - 1:1,1	7,47 - 70,30	100,6
3	Неразведен.	126,60	---
	1:10,0 - 1:1,1	12,64 - 117,36	100,8
4	Неразведен.	284,48	---
	1:10,0 - 1:1,1	25,47 - 252,22	98,7

Кроме того, линейность при разведении определяли путём использования образцов низкой и высокой концентраций мочи со значениями C-пептида от 12,04 нг/мл до 208,16 нг/мл. Образцы с высокими уровнями разбавлялись образцами с низким уровнем для получения различных концентраций. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Парные образцы	До разведения (нг/мл)	После разведения (нг/мл)	% среднего выхода ^a
1	Низкий 17,16	62,03 - 155,55	100,1
	Высокий 200,84		
2	Низкий 40,98	68,38 - 122,87	97,5
	Высокий 158,30		
3	Низкий 12,04	69,66 - 176,80	113,6
	Высокий 208,16		

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

$$^a \% \text{ выхода} = \frac{\text{Среднее наблюд. (нг/мл)}}{\text{Среднее ожидаемое (нг/мл)}} \times 100$$

% среднего выхода = Средний % выхода всех разведений образца.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы чувствительность составляла $\leq 0,01$ нг/мл. Аналитическая чувствительность определялась как среднее значение холостой пробы (калибратор А) плюс полученный на холостой пробе СКО, умноженный на два.

Предел холостой пробы (ПХП), предел обнаружения (ПО) и предел количественного анализа (ПКА)

Тестирование проводили в соответствии с протоколом EP17-A CLSI,²⁰ и результат ПХП составил 0,002 нг/мл, ПО - 0,01 нг/мл и ПКА - 0,08 нг/мл.*

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

Специфичность

Специфичность анализа ARCHITECT C-Peptide разработана так, чтобы перекрестная реактивность составляла $\leq 0,01\%$ при тестировании смесей, приведенных ниже. Для тестирования проинсулина анализ разработан так, чтобы перекрестная реактивность была $\leq 40\%$.

Исследование ARCHITECT C-Peptide было проведено в соответствии с протоколом EP7-A2 CLSI.²¹ К аликвоте калибратора А ARCHITECT C-Peptide и образцам пациентов добавляли потенциальные кроссреагенты в указанных концентрациях и тестировали на С-пептид. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Кросс-реагент	Концентрация (нг/мл)	% перекрестной реактивности ^a
Инсулин человека	8660	0,00
Глюкагон	10000	0,00
Проинсулин человека	100	12,80
Секретин	15000	0,00
Соматомедин-С (IGF-1)	1000	0,00

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

$$^a \text{ \% перекрестной реактивности} = \frac{\text{Сред. знач. обогащенного (нг/мл)} - \text{сред. знач. не обогащ. (нг/мл)}}{\text{Концентрация кроссреагента (нг/мл)}} \times 100$$

Интерференция

Сыворотка и плазма крови

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы потенциальная интерференция гемоглобина, билирубина, триглицеридов, белков, ревматоидного фактора, НАМА, и эритроцитов составляла $\leq 10\%$. Интерференция была исследована в соответствии с протоколом EP7-A2 CLSI. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Потенциально интерферирующее вещество

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация	% среднего выхода ^a
Гемоглобин	500 мг/дл	101,8
Билирубин	20 мг/дл	99,6
Триглицериды	5000 мг/дл	102,3
Белок (альбумин человека)	12 г/дл	91,9
Ревматоидный фактор ^b	100 МЕ/мл	93,1
НАМА	1000 нг/мл	99,7
Эритроциты	0,4% (объем/объем)	100,5

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

$$^a \text{ \% выхода} = \frac{\text{Наблюд. значение (нг/мл)}}{\text{Ожидаемое значение (нг/мл)}} \times 100$$

% среднего выхода = средн. % выхода всех тестируемых образцов.

^b Для образцов с ревматоидным фактором с концентрациями от 200 МЕ/мл до 800 МЕ/мл % среднего выхода составляет от 89,3% - 80,9%.

Моча

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы потенциальная интерференция креатинина, мочевины, глюкозы, NaCl, ацетона и лейкоцитов составляла $\leq 10\%$.

Интерференция была исследована в соответствии с протоколом EP7-A2 CLSI. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Потенциально интерферирующее вещество

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация	% среднего выхода ^a
Креатинин	600 мг/дл	100,7
Мочевина	6 г/дл	94,6
Глюкоза	300 мг/дл	100,1
NaCl	6 г/дл	95,1
Ацетон	6 мг/дл	100,1
Лейкоциты	20 ячеек/мкл	100,1

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

$$^a \text{ \% выхода} = \frac{\text{Наблюд. значение (нг/мл)}}{\text{Ожидаемое значение (нг/мл)}} \times 100$$

% среднего выхода = средн. % выхода всех тестируемых образцов.

Метод сравнения

Сыворотка крови

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы угловой коэффициент составлял $1,0 \pm 0,15$, а коэффициент корреляции для образцов сыворотки крови - $\geq 0,95$ при сравнении с результатами других коммерческих диагностических тест-систем.

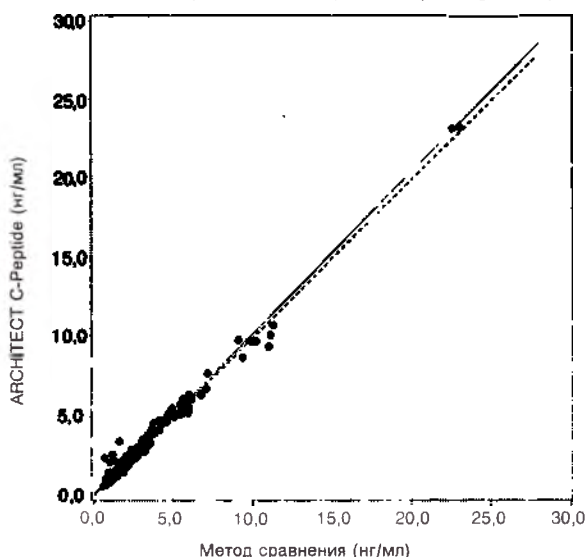
Проводили исследование регрессии с использованием метода Passing-Bablok²² и метода наименьших квадратов. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Метод регрессии	Угловой коэффициент	Пересечение	Козф. корреляции
Passing-Bablok ^a	1,02	0,03	0,99
Наименьшие квадраты	0,99	0,14	

^a Метод линейной регрессии без особых допущений относительно распределения образцов и ошибок измерений.

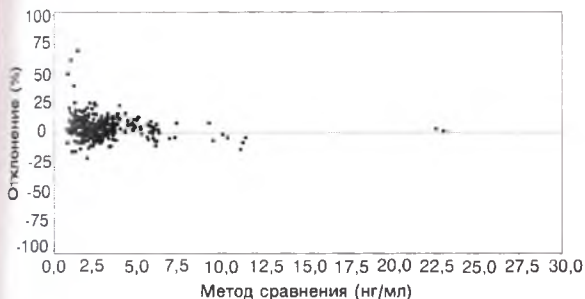
Концентрации образцов сыворотки составили от 0,01 нг/мл до 23,31 нг/мл в анализе ARCHITECT C-Peptide и от 0,62 нг/мл до 23,03 нг/мл в коммерческой диагностической тест-системе. Образцы, включенные в это исследование, были взяты от пациентов с аномальной инсулиновой секрецией.

ARCHITECT C-Peptide vs. Метод сравнения (Passing-Bablok)



Анализ отклонений ARCHITECT C-Peptide vs. коммерческой диагностической тест-системы был проведен на 310 образцах. Нижеприведенные репрезентативные данные представлены для пояснения различий между двумя анализами. Среднее отклонение анализа ARCHITECT C-Peptide vs. коммерческой диагностической тест-системы в этом исследовании составило - 6,44%. 95% доверительный интервал среднего отклонения был от - 11,28 до 39,81%. Данные этого исследования приведены в схеме ниже.*

% отклонения ARCHITECT C-Peptide от метода сравнения



Примечание: Данные четырех точек были удалены в целях представления. Диапазон концентраций образцов составил от 2,13 нг/мл до 3,45 нг/мл в анализе ARCHITECT C-Peptide и от 0,73 нг/мл до 1,64 нг/мл в коммерческой диагностической тест-системе. % отклонения между двумя анализами для данных точек были 100,9%, 110,4%, 118,3% и 228,8%.

* Репрезентативные данные; ряд таких различий как размер выборки и обследуемая совокупность могут повлиять на корреляцию анализа, поэтому результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

Моча

Анализ ARCHITECT C-Peptide разработан так, чтобы угловой коэффициент составлял $1,0 \pm 0,20$, а коэффициент корреляции для образцов мочи - $\geq 0,95$ в сравнении с результатами других коммерческих диагностических тест-систем.

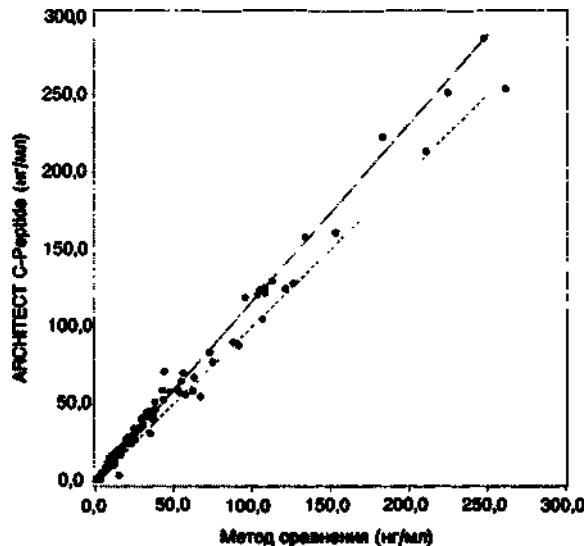
Проводили исследование регрессии с использованием метода Passing-Bablok²² и метода наименьших квадратов. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Метод регрессии	Кол.	Угловой коэфф.	Пересечение	Коэффициент корреляции
Passing-Bablok ^a	113	1,15	1,62	0,99
Метод наименьших квадратов	113	1,07	3,16	

^a Метод линейной регрессии без особых допущений относительно распределения образцов и ошибок измерений.

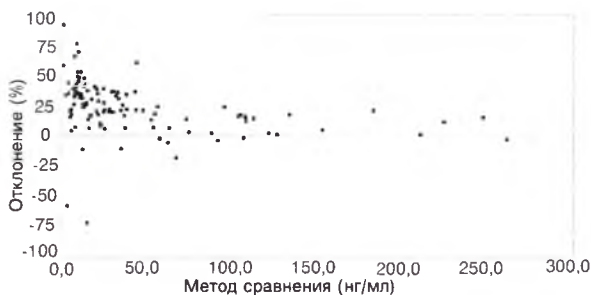
Диапазон концентраций образцов мочи составил от 1,34 нг/мл до 286,64 нг/мл в анализе ARCHITECT C-Peptide и от 0,92 нг/мл до 261,65 нг/мл в коммерческой диагностической тест-системе. Образцы, включенные в данное исследование, были взяты у пациентов с аномальной инсулиновой секрецией.

ARCHITECT C-Peptide vs. Метод сравнения (Passing-Bablok)



Анализ отклонений ARCHITECT C-Peptide vs. коммерческой диагностической тест-системы был проведен на 113 образцах. Нижеприведенные репрезентативные данные представлены для пояснения различий между двумя анализами. Среднее отклонение анализа ARCHITECT C-Peptide vs. коммерческой диагностической тест-системы в этом исследовании составило 24,30%. 95% доверительный интервал среднего отклонения был от - 18,40 до 71,41%. Данные этого исследования приведены в схеме ниже.*

ARCHITECT C-Peptide % отклонения к сравнительному анализу



* Репрезентативные данные; ряд таких различий как размер выборки и обследуемая совокупность могут повлиять на корреляцию анализа, поэтому результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Oyer PE, Cho S, Peterson JD, Steiner DF. Studies on human proinsulin. Isolation and amino acid sequence of the human pancreatic C-peptide. *J Biol Chem* 1971; 246(5):1375-86.
2. Steiner, DF. The Proinsulin C-peptide — A Multirole Model. *Exp Diabetes Res*, 2004; 5(1):7-14.
3. Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramank A, Johansson BL, Rigler R, Jörnvall H. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278(5):E759-68.
4. Dodson G, Steiner D. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol* 1998; 8(2):189-94.
5. Rubenstein, A. H., J. L. Clark, F. Melani, and D. F. Steiner. Secretion of proinsulin C-peptide by pancreatic beta cells and its circulation in blood. *Nature* 1969; 224:697-699.
6. Hendriksen C, Faber OK, Drejer J, Binder C. Prevalence of residual B-cell function in insulin-treated diabetics evaluated by the plasma C-peptide response to intravenous glucagons. *Diabetologia* 1977; 13(6):615-9.
7. Hoekstra JB, Van Rijn HJ, Thijssen JH, Erkelens DW. C-peptide reactivity as a measure of insulin dependency in obese diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Care* 1982; 5(6):585-91.

Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, Blix PM, Goldman J, Horwitz DL, Tager H, Jaspan JB, Stjernholm MR, Olefsky JM. Factitious hypoglycemia. Diagnosis by measurement of serum C-peptide immunoreactivity and insulin-binding antibodies. *Engl J Med* 1977; 10:297(19):1029-32.

Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2007;157(1):75-83.

Greco AV, Crucitti F, Ghirlanda G, Manna R, Altomonte L, Rebuzzi AG, Bertoli A. Insulin and glucagon concentrations in portal and peripheral veins in patients with hepatic cirrhosis. *Diabetologia* 1979; 17:23-28.

US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.

US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.

World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

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.

Boscato, LM and Stuart, MC. Heterophilic antibodies: A problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988; 34:27.

1. 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; 34:261-4.

2. 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.

3. Clinical and Laboratory Standards Institute. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline - Second Edition*. CLSI Document C28-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2000.

9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline - Second Edition*. CLSI Document EP5-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.

0. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation: Approved Guideline*. CLSI Document EP17-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.

11. 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.

22. Passing HA, Bablok W. New biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:709-20.

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park IL 60064 USA
ABBOTT
Max-Planck-Ring
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



Произведено Biokit S.A., 08186 Barcelona, Spain для
Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор Abbott Laboratories,
Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT,
65205 Wiesbaden, Germany



ABBOTT
Diagnostics Division

Сентябрь 2008

© 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT
SYSTEM

5 96
ru
C-Peptide
REF 3L53-01
S3L53R

IVD
CE

C-Peptide

Calibrators

(С-пептид калибраторы)

Используемые символы

REF

Регистрационный номер

CAL A

Калибратор (А - F)

IVD

Для диагностики *In Vitro* на медицинском аппарате



Хранить при температуре 2-8°C



См. прилагаемую документацию

LOT

Номер серии упаковки



Срок годности

EC REP

Авторизованный представитель



Производитель

534

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT C-Peptide предназначены для калибровки системы ARCHITECT iSystem при количественном определении C-пептида в сыворотке, плазме крови и моче человека.

Дополнительная информация содержится в инструкции к реагенту ARCHITECT C-Peptide и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (4,0 мл каждый) калибраторов ARCHITECT C-Peptide. Калибраторы A-F содержат PBS буфер с термически-инактивированной сывороткой крови лошади и стабилизаторами. Калибраторы B-F также содержат C-пептид человека (синтетический). Консерванты: ProClin 300 и ProClin 950.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация	
	нг/мл	пмоль/л
CAL A	0,00	0
CAL B	0,05	17
CAL C	0,24	80
CAL D	1,20	400
CAL E	6,00	2000
CAL F	30,00	10000

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Калибраторы ARCHITECT C-Peptide разработаны в соответствии с комплектом внутренних референсных калибраторов, соотнесенных с Международным референсным реагентом Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) для C-пептида инсулина человека, предназначенного для иммуноанализа (код 84/510, принятый в 1986 Национальным Институтом по биологическим стандартам и контролю (NIBSC)).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностике *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT C-Peptide остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Калибраторы ARCHITECT C-Peptide содержат метилизотиазолон, которые являются компонентами ProClin и классифицируются Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее Вещество (Xi). Ниже приведена классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 Может вызвать сенсибилизацию при контакте с кожей.
- S24 Избегать контакта с кожей.
- S35 Материал и контейнер должны быть утилизированы с соблюдением соответствующих мер биобезопасности.
- S37 Носить защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.



Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Калибраторы могут использоваться сразу после извлечения из холодильника (2-8°C). Перед каждым употреблением перемешайте их, аккуратно переворачивая флаконы. После каждого использования плотно закройте флаконы крышками и поместите обратно в холодильник (2-8°C).

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Произведено
Biokit S.A., 08186 Barcelona, Spain
для
Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор
Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany

ABBOTT
Diagnostics Division

Апрель 2008
© 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT
SYSTEM

538
ru
C-Peptide
REF 3L53-10
C3L53R
IVD
CE



C-Peptide Controls

(С-пептид контроли)

Используемые символы

REF

Регистрационный номер



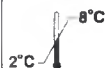
Срок годности

IVD

Для диагностики *In Vitro* на
медицинском аппарате

LOT

Номер серии упаковки



Хранить при температуре
2-8°C

CONTROL L

Контроль Низкий, Средний,
Высокий (L, M, H)

EC REP

Авторизованный
представитель



Производитель



См. прилагаемую
документацию

539

НАЗНАЧЕНИЕ

Контроли ARCHITECT C-Peptide предназначены для оценки воспроизводимости теста и выявления систематических, аналитических отклонений системы ARCHITECT / при количественном определении С-пептида в сыворотке, плазме крови и моче человека.

Более подробная информация содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT C-Peptide и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

3 флакона (8,0 мл каждый) контролей ARCHITECT C-Peptide содержат С-пептид человека (синтетический) в PBS буфере с термически-инактивированной сывороткой крови лошади и стабилизаторами. Консерванты: ProClin 300 и ProClin 950.

Контроли имеют следующие концентрации:

Контроль	Концентрация		Диапазон	
	нг/мл	пмоль/л	нг/мл	пмоль/л
CONTROL L	1,00	333	0,70 - 1,30	233 - 433
CONTROL M	4,00	1333	2,80 - 5,20	933 - 1733
CONTROL H	16,00	5333	11,90 - 22,10	3967 - 7387

Каждая лаборатория должна установить свои диапазоны допустимых концентраций для каждой новой серии контролей на каждом уровне концентрации. Процедуру следует проводить путём не менее 20 исследований на протяжении нескольких (3-5) дней. Исследование должно включать факторы вариабельности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Ниже приведены некоторые факторы вариабельности:

- Несколько действующих калибровок
- Различные серии реагентов
- Различные серии калибраторов
- Различные аналитические модули
- Результаты, получаемые в разное время суток

Эти результаты следует использовать при определении параметров контроля качества Вашей лаборатории.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностики *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования контроли ARCHITECT C-Peptide остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Контроли ARCHITECT C-Peptide содержат метилизотиазолон, которые являются компонентами ProClin и классифицируются Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее Вещество (Xi). Ниже приведена классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 Может вызвать сенсibilизацию при контакте с кожей.
- S24 Избегать контакта с кожей.
- S35 Материал и контейнер должны быть утилизированы с соблюдением соответствующих мер биобезопасности.
- S37 Носить защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

- 8°C
- 2°C
- Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Контроли могут использоваться сразу после извлечения из холодильника (2-8°C). Перед каждым употреблением перемешайте их, аккуратно переворачивая флаконы. После каждого использования плотно закройте флаконы крышками и поместите обратно в холодильник (2-8°C).
- Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Произведено
Biokit S.A., 08186 Barcelona, Spain
для
Abbott Diagnostics Division
Дистрибьютор
Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany



ABBOTT
Diagnostics Division

Апрель 2008
© 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT

SYSTEM

ru

i Digoxin

REF 1P32

B1P32R

48-1685/R1

i Digoxin

(Дигоксин)

За дополнительной информацией обращайтесь в местную службу технической поддержки.

Перед употреблением продукта внимательно прочитайте данную инструкцию. Следуйте рекомендациям, приведенным в данной инструкции. При отклонении от указаний по использованию данной инструкции надёжность результатов теста не гарантируется.

Используемые символы

REF	Регистрационный номер	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
LOT	Номер серии упаковки	SEPTUM	Мембрана
	Срок годности	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышки
	Хранить при температуре 2-8°C	REAGENT LOT	Серийный номер набора реагентов
	См. руководство по эксплуатации	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа
EC/REP	Авторизованный представитель	CONTROL NO.	Номер контроля
	Производитель	SN	Номер серии
		CAUTION: IRRITANT	Внимание: Раздражающее вещество

Подробное описание используемых символов содержится в разделе **РЕАГЕНТЫ**.

ВНИМАНИЕ: Прием пациентами препаратов DIGIBIND или DIGIFAB в качестве терапии может повлиять на значения концентраций дигоксина в образцах этих пациентов. Смотрите **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**, раздел **Интерферирующие вещества**.

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT / Digoxin

НАЗНАЧЕНИЕ

Анализ ARCHITECT / Digoxin является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) *in vitro* для количественного определения дигоксина в сыворотке или плазме крови человека на системе ARCHITECT / System с опцией протокола STAT. Получаемые данные применяются в качестве вспомогательного средства в диагностике и лечении передозировки дигоксином и для контроля уровня дигоксина при лечении этим препаратом.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА И ЕГО НАЗНАЧЕНИЕ

Дигоксин является сильнодействующим сердечным гликозидом, назначаемым для лечения пациентов, страдающих застойной сердечной недостаточностью,¹ или некоторыми видами аритмии сердца.² Вследствие того что препарат обладает низким значением терапевтического индекса (небольшой разностью между терапевтическим и токсичным уровнями в тканях), а симптомы передозировки могут быть схожими с симптомами самого заболевания, для лечения которого назначен этот препарат, нужно провести мониторинг уровня дигоксина в сыворотке или плазме крови человека.³ Также, следует провести подбор дозировки дигоксина при пониженной почечной недостаточности,³ или в случаях, когда препараты, способные изменить фармакокинетику дигоксина (напр. квинидин, верапамил или амиодарон), вводятся сочетанно.⁴ Мониторинг уровня дигоксина в сыворотке или плазме крови человека совместно с другими клиническими данными может предоставить врачу полезную информацию для подбора дозы для пациента. Все это необходимо для достижения оптимального терапевтического эффекта и предотвращения как назначения недостаточных доз, так и вредного токсического воздействия.³

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ ARCHITECT / Digoxin является одноступенчатым STAT иммуноанализом для количественного определения дигоксина в сыворотке или плазме крови человека на основе технологии CMIA с использованием гибких протоколов анализа Chemiflex.

Образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к дигоксину, разбавитель образца и акридин-меченый конъюгат дигоксигенина смешиваются и образуют реакционную смесь. Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к дигоксину, связываются с присутствующим в образце дигоксином и с акридин-меченым конъюгатом дигоксигенина. После промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством дигоксина в образце и RLU, выявленных оптической системой ARCHITECT i, существует обратная зависимость.

Более подробная информация о системе и технологии анализа приведена в Разделе 3 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РЕАГЕНТЫ

Набор реагентов, 100 тестов

ARCHITECT i Digoxin Reagent Kit (1P32)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл) микрочастиц, сенсibilизированных антителами к дигоксину (мышиними, моноклональными) в ТРИС буфере с белковым (бычьим) стабилизатором. Консервант: ProClin 300.
- **CONJUGATE** 1 флакон (5,9 мл) с акридин-меченым конъюгатом дигоксигенина в цитратном буфере. Консервант: ProClin 300.
- **ASSAY DILUENT** 1 флакон (10,0 мл) разбавителя образца содержит сыворотку крови (козье) с динатриевой солью EDTA. Консерванты: ProClin 300 и ProClin 950.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

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

ARCHITECT i Trigger solution

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

ARCHITECT i Wash buffer

- **WASH BUFFER** Промывочный буфер содержит забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробные реагенты.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- **IVD**

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются материалы, полученные от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными, с ними следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).⁵ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил Биологической Безопасности, Уровень 2,⁶ или использовать другие методы обеспечения Биологической Безопасности.^{7,8}
- Микрочастицы и разбавитель образца содержат метилизотиазолы, являющиеся компонентами ProClin и классифицирующиеся Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее Вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 Может вызвать раздражение кожи при контакте.
- S24 Избегать попадания на кожу.
- S35 Флакон и его содержимое утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S37 Использовать защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите врачу содержимое или этикетку.

- Конъюгат содержит метилизотиазолы, являющиеся компонентами ProClin и классифицирующиеся Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее Вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R36/38 Вызывает раздражение глаз и кожи.
- R43 Может вызвать раздражение кожи при контакте.
- S24/25 Избегать контакта с кожей и глазами.
- S26 При попадании в глаза, промойте немедленно большим количеством воды и обратитесь за медицинской помощью.
- S35 Флакон и его содержимое утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S37 Использовать защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите врачу содержимое или этикетку.

- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Сообщества 1999/45/ЕС не классифицируются как опасные, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.
- Подробную информацию о безопасной утилизации азида натрия и о мерах предосторожности при работе на анализаторе смотрите в Разделе 8 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Меры предосторожности при работе

- Не используйте реагенты после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.
- Перед загрузкой тест-системы ARCHITECT i Digoxin на борт в первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. Более подробную информацию о перемешивании микрочастиц смотрите в разделе **ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа** данной инструкции.

- **НЕОБХОДИМО** использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, чтобы обеспечить целостность реагента. Правильность результатов анализа не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.

- Во избежание контаминации надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами.
- После установки мембраны на флакон с реагентом не переворачивайте флакон, иначе реагент вытечет, и это может повлиять на правильность результатов анализа.
- Со временем остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычно сухие соли, не влияющие на качество анализа.
- Более подробную информацию о мерах предосторожности во время работы системы смотрите в Разделе 7 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Инструкции по хранению

-  Набор реагентов ARCHITECT iDigoxin необходимо хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении, он может использоваться сразу после извлечения из холодильника, где он хранился при температуре 2-8°C.
- При правильном обращении и хранении реагенты остаются стабильными до окончания срока годности.
- Набор реагентов ARCHITECT iDigoxin может находиться на борту системы ARCHITECT i System максимум 30 дней. После 30 дней нахождения на борту тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту содержится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT i System или вне её. Вне системы храните реагенты при температуре 2-8°C (с мембранами и сменными крышечками) в вертикальном положении. Вне системы рекомендуется хранить реагенты в их оригинальных лотках и коробках, чтобы обеспечить их вертикальное положение. Если флакон с микрочастицами хранился в холодильнике вне системы не в вертикальном положении (с установленной мембраной), тест-система не пригодна для использования. После извлечения реагентов из системы они должны быть просканированы для корректировки показаний находящегося на борту таймера стабильности.

Показатели порчи реагентов

Если значение образца контроля выходит за рамки указанного диапазона, это может свидетельствовать о порче реагентов или технических неполадках в оборудовании. Результаты сопряженных исследований признаются недействительными, и образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Информация по обнаружению и устранению неисправностей содержится в Разделе 10 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- Файл анализа ARCHITECT iDigoxin должен быть установлен на системе ARCHITECT i System с опцией протокола STAT с диска с программным обеспечением ARCHITECT i Assay CD-ROM Addition E перед проведением анализа. Более детальная информация об установке файла анализа, просмотре и редактировании параметров анализа содержится в Разделе 2 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Информация о распечатке параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание работы системы смотрите в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Единицей измерения результата по умолчанию для анализа ARCHITECT iDigoxin является нг/мл. Альтернативной единицей измерения результата анализа является нмоль/л, для чего в параметре анализа "Result concentration units" необходимо выбрать нмоль/л. Ниже приведены формулы конверсии:
 - (Концентрация в нг/мл) x (1,28) = нмоль/л

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

- Нижеприведенные типы пробирок для сбора образцов были проверены на возможность использования в анализе ARCHITECT iDigoxin. Другие виды пробирок для сбора образцов, включая пробирки с гелевым разделителем, не тестировались для использования в данном анализе.
 - Сыворотка крови человека
 - Плазма крови человека, собранная в пробирки с калиевой солью EDTA, натрий цитратом, фтористым натрием/оксалатом калия, литий гепарином или натрий гепарином.
- Жидкие антикоагулянты могут давать эффект разведения, что приводит к низким концентрациям образцов пациентов.
- Система ARCHITECT i не может определять тип образца. В обязанности оператора входит проверка правильности типов образцов, используемых в анализе ARCHITECT iDigoxin.

Состояние образцов

- Не используйте образцы в следующих состояниях:
 - термически инактивированные образцы
 - сильно гемолизированные (> 750 мг/дл)
 - образцы с явной микробной контаминацией
- Рабочие характеристики образцов, взятых от трупов, и другие биологические жидкости не были утверждены.
- Для получения правильных результатов важно чтобы образцы сыворотки и плазмы крови не содержали фибрин, эритроциты или другие твердые частицы. Образцы сыворотки пациентов, получающих антикоагуляционную или тромболитическую терапию, могут содержать фибрин из-за незаконченного образования сгустков.
- При обращении с образцами крови пациентов соблюдайте осторожность для предотвращения перекрестной контаминации. Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток.
- Для получения оптимальных результатов проверьте все образцы на наличие пузырьков. Удалите пузырьки аппликатором до начала тестирования. Используйте новый аппликатор для каждого образца, это предотвратит перекрестную контаминацию.

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора сыворотки и плазмы крови. При подготовке образцов к тестированию гравитационного отделения не достаточно.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе, на медленной скорости, или перевернув их 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивать образцы, пока они не станут полностью однородными.
- Для получения правильных результатов до проведения анализа образцы должны быть помещены в центрифужную пробирку и отцентрифугированы, если
 - они содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы,
 - они требуют повторного тестирования или
 - они были заморожены и разморожены.
- Отцентрифугированные образцы с липидным слоем на поверхности должны быть перемещены в чашечку для образца или другую пробирку. Соблюдайте осторожность, избегайте перенесения липидного слоя вместе с образцом.
- Поместите очищенные образцы в чашечку для образцов или другую пробирку для тестирования.

Хранение

- Сразу после сбора образцов из сыворотки или плазмы крови должны быть отделены сгустки и эритроциты.
- Образцы, отделенные от сгустков или эритроцитов, могут храниться
 - до 48 часов при комнатной температуре (15-30°C)
 - до 48 часов - при температуре 2-8°C.
- Сыворотка или плазма крови могут храниться в течение 6 месяцев при температуре -20°C или ниже.⁹
- Следует избегать более 3-х циклов замораживания/оттаивания.

Транспортировка

- Рекомендуется перед транспортировкой отделить образцы от сгустков или эритроцитов.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с государственными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы могут перевозиться на мокром или сухом льду. Не храните образцы после окончания срока годности, указанного выше.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1P32 ARCHITECT *i*Digoxin Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- ARCHITECT *i* System с опцией протокола STAT
- 1L66 ARCHITECT *i* [ASSAY CD-ROM] - WW (кроме США) - Приложение E
- 1P32-01 ARCHITECT *i*Digoxin Calibrators
- 6E20-10 Abbott Immunoassay-MCC (жидкость) или другие коммерческие контроли
- ARCHITECT *i* [PRE-TRIGGER SOLUTION]
- ARCHITECT *i* [TRIGGER SOLUTION]
- ARCHITECT *i* [WASH BUFFER]
- ARCHITECT *i* [REACTION VESSELS]
- ARCHITECT *i* [SAMPLE CUPS]
- ARCHITECT *i* [SEPTUM]
- ARCHITECT *i* [REPLACEMENT CAPS]
- Пипетки или наконечники для пипеток (опционно) для получения объемов, указанных на экране заказов образцов пациентов и контролей.

Информация о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, находится в Разделе 9 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Процедура проведения анализа

- Перед загрузкой тест-системы ARCHITECT *i*Digoxin на борт в первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. После загрузки микрочастиц на борт системы в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - **Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.**
 - Визуально убедитесь, что микрочастицы ресуспендировались. Если микрочастицы все ещё прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - **Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Свяжитесь с местным представителем Abbott.**
 - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Более подробная информация о помещении мембраны на флакон находится в разделе **Меры предосторожности при работе** данного вкладыша.
- Поместите тест-систему ARCHITECT *i*Digoxin на борт системы ARCHITECT *i* System с опцией протокола STAT.
 - Убедитесь, что присутствуют все необходимые для анализа реагенты.
 - Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Более подробная информация о заказе калибровок находится в Разделе 6 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Закажите тесты.
 - Информация о заказе образцов пациентов и контролей и общих операционных процедурах находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Минимальный объем образца в чашечке рассчитывается системой и распечатывается на отчете заказа (Orderlist report). Объем в одной чашечке для образцов достаточно для проведения только 10 повторов. Перед проведением анализа проверьте правильность объема образца в чашечке для образцов, чтобы минимизировать эффект испарения.

- Приоритетные образцы: 100 мкл для первого теста *i*Digoxin плюс 50 мкл для каждого дополнительного теста *i*Digoxin из той же чашечки для образцов.
- ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста *i*Digoxin плюс 50 мкл для каждого дополнительного теста *i*Digoxin из той же чашечки для образцов.
- Все образцы (образцы пациентов, калибраторы и контроли), помещенные на борт системы ARCHITECT *i* System, должны быть протестированы в течение 3 часов для минимизации эффекта испарения.
- При использовании первичных или аликвотных пробирок используйте мерную метку на штативе для обеспечения достаточного объема образца пациента.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
 - Перед использованием перемешайте калибраторы и контроли ARCHITECT *i*Digoxin, аккуратно переворачивая флаконы.
 - Для получения рекомендуемого объема калибраторов ARCHITECT *i*Digoxin держите флаконы **вертикально** и добавляйте по 5 капель каждого калибратора в каждую соответствующую чашечку для образцов.
 - Добавьте 150 мкл каждого контроля в каждую соответствующую чашечку для образцов.
- Загрузите образцы.
 - Подробная информация о загрузке образцов находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Нажмите RUN.
- Дополнительная информация о принципах работы находится в Разделе 3 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.
- Для достижения оптимальных результатов важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, описанных в Разделе 9 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT. Если Вашей лаборатории требуются более частые процедуры технического обслуживания, следуйте данным процедурам.

Процедуры разведения образца

- Образцы сыворотки или плазмы крови с концентрацией дигоксина > 4,00 нг/мл помечены флажком ">4.00 ng/mL" и могут быть разведены вручную.
- Разведите образцы калибратором А вручную (1:10). Добавьте 20 мкл образца пациента к 180 мкл калибратора А.
- Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа (control order). Система использует этот фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца до разведения и сообщает результат. Результат (до введения фактора разведения) должен быть больше 0,30 нг/мл.
- Более подробная информация о заказе разведения находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHITECT *i*Digoxin протестируйте калибраторы А - F в повторах. Калибраторы должны быть загружены в приоритетные позиции.
- Для оценки калибровки анализа необходимо протестировать по одному образцу всех уровней контролей.
 - Закажите контроли в соответствии с инструкциями раздела **Процедуры анализа**.
 - Убедитесь, что значения результатов контролей не выходят за рамки диапазона концентраций, указанных в инструкции.
- Диапазон калибровки: 0,0 - 4,0 нг/мл.
- После того как калибровка ARCHITECT *i*Digoxin принята и сохранена, все остальные образцы могут тестироваться без дальнейшей калибровки, кроме случаев когда:
 - используется тест-система с новым серийным номером
 - значения контролей выходят за границы допустимого диапазона

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля качества анализа ARCHITECT *i*Digoxin заключаются в тестировании по одному контролю всех концентраций каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Если Вашей лаборатории требуется более частое использование контролей для проверки результатов теста, следуйте принятым процедурам.

Дополнительные контроли могут тестироваться в соответствии с местными и/или федеральными правилами или аккредитованными требованиями аккредитации, а также политикой по контролю качества Вашей лаборатории.

Значения контроля должны быть в рамках принятых диапазонов, указанных во вкладыше к контролю. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты соответствующего теста считаются неверными, и образец должен быть протестирован повторно. Может потребоваться повторная калибровка анализа.

Проверка параметров теста

Протоколы для проверки параметров теста смотрите в Приложении В Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT. Анализ ARCHITECT iDigoxin относится к методологической группе 2.

Используйте калибраторы ARCHITECT iDigoxin вместо MasterCheck, как описано в Приложении В Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вычисление

Анализ ARCHITECT iDigoxin использует метод обработки данных четырех-параметрической логистической кривой (4PLC, Y-единицы массы) для создания калибровочной кривой.

Сигнальные сообщения (Флажки)

Некоторые результаты тестов могут иметь информацию в поле Флажки. Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Диапазон измерения (сообщаемый диапазон)

Диапазон измерения анализа ARCHITECT iDigoxin определяется как 0,3 - 4,0 нг/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если результаты анализа ARCHITECT iDigoxin противоречат клиническим данным, для подтверждения результатов рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- Для диагностических целей результаты анализа должны интерпретироваться с учетом других данных, например, симптомов, результатов других тестов и клинических проявлений.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные из моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).^{10,11} Такие образцы могут показывать ошибочные значения при их тестировании тест-системами (такими как ARCHITECT iDigoxin), использующими мышиные моноклональные антитела.^{10,12}
- Некоторые иммуноанализы на дигоксин могут перекрёстно реагировать с метаболитами, что может вести к позитивному смещению результатов пациента. В разделе **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ** данного вкладыша приведены оценки перекрёстной реактивности анализа ARCHITECT iDigoxin с некоторыми метаболитами дигоксина.
- Приём пациентами препаратов DIGIBIND или DIGIFAB в качестве терапии может повлиять на значения концентраций дигоксина в образцах этих пациентов. Смотрите раздел **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ. Интерферирующие вещества.**
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут реагировать с иммуноглобулинами реагента, интерферируя с *in vitro* иммуноанализами.¹² Присутствие гетерофильных антител в образцах пациентов может служить причиной аномальных значений. Для адекватной диагностики может понадобиться дополнительная информация.
- Дополнительную информацию об ограничениях образцов смотрите в разделе **СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ.**

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ ARCHITECT iDigoxin точно определяет уровень концентрации дигоксина в сыворотке или плазме крови человека до концентрации 4,0 нг/мл. Во многих исследованиях была показана взаимосвязь между концентрацией дигоксина в сыворотке крови и его концентрацией в миокарде и других тканях. Оптимальное терапевтическое действие наблюдается при концентрации дигоксина в сыворотке в пределах от 0,8 до 2,0 нг/мл, несмотря на то что некоторая клиническая польза могла бы быть получена при концентрации дигоксина в сыворотке или плазме крови ниже 0,8 нг/мл.¹³ Риск токсичности повышен при концентрации дигоксина в сыворотке или плазме выше 2,0 нг/мл.¹³

Симптомы токсичности дигоксина могут включать желудочно-кишечные нарушения, такие как анорексия, морская болезнь, рвота и диарея, нарушения центральной нервной системы, проявляющиеся в расплывчатом или желтом зрении, головная боль, слабость, головокружение, апатия и смятение, нарушение сердечного ритма и тахикардия.¹³ Существуют свидетельства того, что дети могут переносить слегка повышенные уровни концентраций дигоксина в сыворотке или плазме крови по сравнению со взрослыми.¹³ Важно подчеркнуть, что нельзя определить различие между адекватной дигитализацией и токсичностью у пациентов только на основании концентрации дигоксина. Большинство исследований показало наложение токсических и нетоксических групп. Такие дополнительные факторы как нарушение веса, возраст, почечная функция, наличие сопутствующих заболеваний и лекарственная терапия аналогичного действия и другие клинические факторы, принимаются во внимание при подборе правильной терапевтической дозировки для каждого пациента.¹³ Смотрите вкладыш производителя лекарственного препарата. Каждая лаборатория должна установить свой собственный терапевтический (референсный) диапазон для уровней дигоксина.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Анализ ARCHITECT iDigoxin разработан так, чтобы воспроизводимость составила $\leq 10\%$ общего КВ.

Было проведено исследование в соответствии с протоколом EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).¹⁴ Тестировались Abbott Immunoassay-MCC (жидкий) (уровни 1, 2 и 3) и три панели сывороток крови с использованием двух серий реагентов, на двух анализаторах, в двух повторах, дважды в день, в течение 20 дней. Для каждой серии реагентов в этом исследовании использовали свою собственную калибровочную кривую. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Инстр.	Серия	Кол.	Средн.	Внутри-		Общий	
		реак.		конц.	серийно	СКО	%КВ	СКО
Уровень 1	1	1	80	0,81	0,020	2,5	0,024	3,0
	2	2	80	0,82	0,020	2,4	0,027	3,3
Уровень 2	1	1	80	1,72	0,032	1,9	0,053	3,1
	2	2	80	1,73	0,030	1,7	0,040	2,3
Уровень 3	1	1	80	2,88	0,069	2,4	0,075	2,6
	2	2	80	2,89	0,055	1,9	0,059	2,0
Панель 1	1	1	80	0,66	0,024	3,6	0,029	4,4
	2	2	80	0,68	0,017	2,5	0,025	3,7
Панель 2	1	1	80	1,70	0,039	2,3	0,059	3,5
	2	2	80	1,72	0,026	1,5	0,035	2,0
Панель 3	1	1	80	3,53	0,064	1,8	0,118	3,3
	2	2	80	3,57	0,056	1,6	0,087	2,4

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

Выход

Анализ ARCHITECT iDigoxin разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$.

Исследование было проведено на пяти образцах сыворотки крови с пониженными концентрациями дигоксина, и каждый образец был обогащен дополнительным содержанием дигоксина с концентрациями 0,0, 0,5, 1,0, 2,0, и 3,0 нг/мл. Концентрация дигоксина определялась с помощью анализа ARCHITECT iDigoxin, и был рассчитан процент выхода. Процент выхода анализа ARCHITECT iDigoxin для сыворотки крови варьировал от 96,0% до 104,3%. Средний процент выхода анализа ARCHITECT iDigoxin для сыворотки крови был от 99,9% до 102,9% с наивысшим средним значением - 101,8%.*

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

Линейность

Анализ ARCHITECT iDigoxin разработан так, чтобы иметь среднее отклонение линейности $\pm 10\%$ для концентраций выше 1,0 нг/мл или $\pm 0,1$ нг/мл при концентрациях ниже 1,0 нг/мл.

Исследование линейности при разведении определяли с помощью разбавления пяти образцов сыворотки крови, используя калибратор А ARCHITECT iDigoxin. Концентрация дигоксина определяли с использованием анализа ARCHITECT iDigoxin, и был рассчитан процент отклонения линейности или различия в концентрации.

Для разбавленных образцов со значениями выше 1,0 нг/мл процент отклонения линейности варьировал от 4,0 до 8,8% со средним значением 2,0%. Для разбавленных образцов со значениями ниже 1,0 нг/мл концентрации были в пределах 0,1 нг/мл от ожидаемых результатов.* Диапазон линейности анализа составил 0,3 - 4,0 нг/мл.

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

Чувствительность

Анализ ARCHITECT iDigoxin разработан так, чтобы предел обнаружения (ПО) составил $\leq 0,3$ нг/мл.

Предел холостой пробы (ПХП) и предел обнаружения (ПО)

ПХП и ПО анализа ARCHITECT iDigoxin определяли в соответствии с документом EP17-A CLSI,¹⁵ с использованием пропорций ложноположительных (α) и ложноотрицательных (β) результатов со значениями менее 5%. Исследования проводились с использованием одной фоновой пробы (60 повторов) и четырех образцов с низкой концентрацией дигоксина (в 15 повторах каждый); ПХП = 0,07 нг/мл и ПО = 0,09 нг/мл.*

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

Специфичность

Тестировали перекрестную реактивность основных активных метаболитов дигоксина (бис-дигитоксозид дигоксигенина, моно-дигитоксозид дигоксигенина, дигоксигенин), структурно схожих компонентов (ацетилдигоксин, дигитоксин, дигитоксигенин, уабаин, десланозид, ланатозид С, просциларидин) и других терапевтических препаратов. Эти препараты принимаются одновременно с дигоксином, чтобы определить, влияют ли данные компоненты на количественное содержание дигоксина в анализе ARCHITECT iDigoxin. Данные компоненты были добавлены в пулированную контрольную сыворотку крови, не содержащую дигоксин, и в дигоксин двух уровней (приблизительно 0,8 нг/мл и 2,0 нг/мл). Образцы были протестированы, и концентрации дигоксина добавленных образцов сравнивали с контрольной сывороткой крови. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Тестируемое вещество	Конца- теструем. компонента	Конц. дигоксина (нг/мл)		
		0,0	0,8	2,0
	Разность конц-й ^а			
Digoxigenin bis-digitoxoside	1,30	2,03	1,86	НО ^б
Digoxigenin mono-digitoxoside	1,00	1,49	0,69	0,96
Digoxigenin	0,80	0,15	0,02	-0,05
Acetyldigoxin	2,50	2,70	2,34	НО ^б
Digitoxin	25	0,04	0,07	-0,09
Digitoxigenin	15	0,00	0,04	-0,08
Quabain	860	1,38	0,28	0,22
Deslanoside	2,25	2,03	1,65	1,66
Lanatoside C	1,55	1,98	1,14	0,96
Proscillaridin	340	0,21	0,26	0,08
Spironolactone	500	0,35	0,04	0,21
Canrenone	1000	0,00	0,01	0,05
Canrenoic Acid	1000	0,36	0,08	-0,04
Hydrocortisone	2000	0,12	0,02	0,01
Methylprednisolone	7000	0,02	0,08	-0,05
Prednisolone	1000	0,15	0,02	0,37
Dexamethasone	5000	0,36	0,19	0,10
Progesterone	250	0,05	0,06	-0,12
Amiloride	50	0,00	0,36	-0,04
Amrinone	7000	0,15	-0,11	0,11
Clorazepate	1500	0,00	0,04	-0,09
Nabumetone	37000	0,00	0,12	-0,04
Phenytoin	80000	0,00	0,16	-0,03
Tiamterene	500	0,00	-0,25	-0,03

^а Разница концентрации = Измеряемое значение образца с добавленным тестируемым компонентом - Измеренное значение контроля.

^б НО = Не определено. Значение измеренной концентрации выходит за рамки установленного диапазона анализа (>4,00 нг/мл).

В истории болезни, описанной Steimer *et al.*¹⁶, сообщается, что отрицательное отклонение в определении результатов дигоксина может наблюдаться при наличии в сыворотке крови ингибитора альдостерона спиронолактона или канренона. Результаты ингибитора альдостерона показали незначительную интерференцию в анализе ARCHITECT iDigoxin.

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

Интерферирующие вещества

Потенциальная интерференция в анализе ARCHITECT iDigoxin следующих веществ имеет средний выход $100 \pm 10\%$ от контрольных результатов на указанных уровнях. Было проведено исследование анализа ARCHITECT iDigoxin в соответствии с протоколом EP7-A2 CLSI.¹⁷ К пяти образцам сыворотки крови с концентрациями дигоксина 0,5, 0,8, 1,5, 2,0 и 3,0 нг/мл были добавлены следующие потенциально интерферирующие вещества, кроме высокого и низкого белка. Образцы с высоким и низким белком были приготовлены перед добавлением дигоксина со значениями концентраций, приведенных выше. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

Потенциально интерферирующие компоненты	Конц. интерферента	Диапазон процента среднего выхода (индивидуальный)
Билирубин	20 мкг/дл	98,9 - 103,1
Гемоглобин	750 мкг/дл	100,0 - 103,2
Триглицериды	2500 мкг/дл	98,4 - 105,6
HAMA	1000 нг/мл	98,1 - 101,6
Ревматоидный фактор	500 МЕ/мл	97,1 - 102,5
Низкий белок	3 г/дл	94,3 - 106,8
Высокий белок	12 г/дл	97,6 - 109,8

Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне от 99,1% до 104,8%.*

В сыворотках крови пациентов особых популяций (напр., пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью, у новорожденных и беременных) было выявлено неизвестное вещество, дающее положительный результат на дигоксин для ряда иммуноанализов.¹⁸⁻²⁴ Это вещество было названо дигоксиноподобным иммунореактивным фактором (ДПИФ) или веществом (ДПИВ). При наличии ДПИФ в образце результат анализа на дигоксин может быть ложно завышенным. Количество ДПИФ у этих пациентов очень вариабельно, но в некоторых случаях может достигать диапазона терапевтических концентраций дигоксина.^{19,20,22}

Поскольку вероятность интерференции с HAMA существует в любом анализе, использующем мышиные антитела, это может показать ложно повышенные или пониженные результаты.

Производитель Digoxin Immune Fab сообщил, что в настоящее время не существует техники иммуноанализа, применяемой для количественного определения дигоксина в сыворотке крови пациентов, получающих терапию фрагментами антител. Согласно вкладышу производителя, препарат DIGIBIND будет интерферировать с измерениями иммуноанализа дигоксина.^{25,26}

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

Метод сравнения

Анализ ARCHITECT iDigoxin разработан так, чтобы угловой коэффициент составлял $1,0 \pm 0,1$, а коэффициент корреляции (r) был $\geq 0,95$ в сравнении с образцами MULTIGENT Digoxin. Исследование проводили с использованием образцов сыворотки и плазмы крови. Данные этого исследования приведены в таблице ниже.*

ARCHITECT iDigoxin vs. MULTIGENT Digoxin				
Метод регрессии	Кол. наблюд-й	Угловой коэфф. (95% ДИ ^а)	Пересечение (95% ДИ ^а)	Козфф. корреляции
Passing-Bablok ^b	200	0,921 (0,906 - 0,937)	-0,040 (-0,061 - 0,018)	0,993

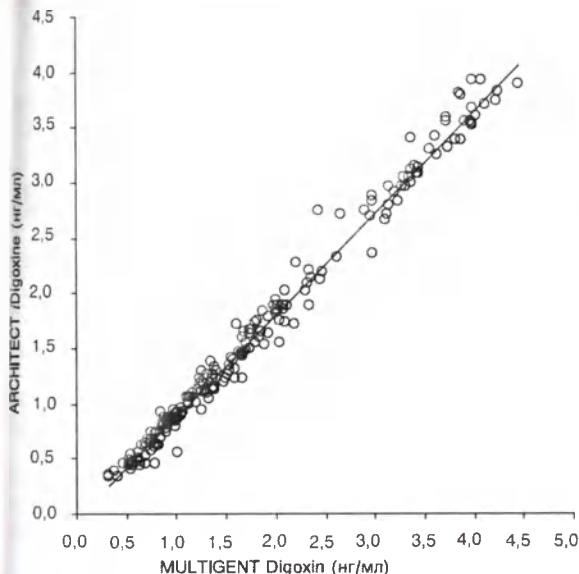
Диапазон образцов (ARCHITECT) = 0,34 нг/мл - 3,93 нг/мл

Диапазон образцов (MULTIGENT) = 0,32 нг/мл - 4,46 нг/мл

^а ДИ = Доверительный интервал

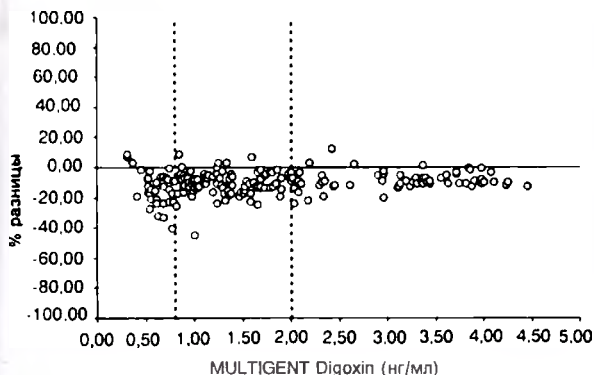
б Метод линейной регрессии без специальных допущений относительно распределения образцов и ошибок при измерении.²⁷

ARCHITECT iDigoxin vs. MULTIGENT Digoxin



Анализ отклонения ARCHITECT iDigoxin по сравнению с MULTIGENT Digoxin проводили на 200 образцах в диапазоне от 0,34 нг/мл до 3,93 нг/мл и от 0,32 нг/мл до 4,46 нг/мл соответственно. Приведенные ниже репрезентативные данные представлены для пояснения различий между двумя анализами. Среднее отклонение между ARCHITECT vs. MULTIGENT в данном исследовании было - 10,78%, 95%-й доверительный интервал среднего расхождения составил от 26,72% до 5,16%. В обычном терапевтическом диапазоне при лечении дигоксином (0,8 - 2,0 нг/мл по результатам теста MULTIGENT Digoxin) среднее отклонение было - 10,77% с 95%-м доверительным интервалом 25,61% - 4,06%. Результаты этого исследования суммированы в следующем графике.* Вертикальные линии изображают обычный терапевтический диапазон при лечении дигоксином.

% отклонения ARCHITECT iDigoxin от MULTIGENT Digoxin



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

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Brunton LL, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 11th ed. USA: McGraw-Hill; 2006. Chapter 33: Rocco TP, Fang JC. Pharmacotherapy of congestive heart failure; [cited 2008 June 30]; [about 37 p]. Available from: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=28>. Accessed June 30, 2008.
2. Brunton LL, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 11th ed. USA: McGraw-Hill; 2006. Chapter 34: Roden DM. Antiarrhythmic drugs; [cited 2008 June 30]; [about 37 p]. Available from: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=28>. Accessed June 30, 2008.
3. Valdes R, Jortani SA, Gheorghide M. Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44:1096-1109.
4. Gheorghide M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;109:2959-2964.
5. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
6. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
7. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
8. 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.
9. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Digoxin. In: *Samples: From the Patient to the Laboratory*. 3rd ed. Germany: Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA 2003;Annex [CD-ROM];140.
10. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. "Sandwich" type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-264.
11. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-885.
12. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies; a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.
13. Lanoxin. In: *Physicians' Desk Reference*. 62nd ed. Montvale, NJ: Thompson Healthcare Inc.; 2007:1498-1501.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. CLSI Document EP5-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. CLSI Document EP17-A. Wayne, PA: CLSI; 2004.
16. Steimer W, Müller C, Eber B, et al. Intoxication due to negative canrenone interference in digoxin drug monitoring. *Lancet* 1999;354:1176-1177.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
18. Yatscoff RW, Desjardins PR, Dalton JG. Digoxin-like immunoreactivity in the serum of neonates and uremic patients, as measured in the Abbott TDx. *Clin Chem* 1984;30:588.
19. Greenway DC, Nanji AA. Falsely increased results for digoxin in sera from patients with liver disease: ten immunoassay kits compared. *Clin Chem* 1985;31:1078-1079.
20. Rosenkranz B, Frolich JC. Falsely elevated digoxin concentrations in patients with liver disease. *Ther Drug Monit* 1985;7:202-206.
21. Pudek MR, Secombe DW, Jacobson BE, et al. Seven different digoxin immunoassay kits compared with respect to interference by a digoxin-like immunoreactive substance in serum from premature and full-term infants. *Clin Chem* 1983;29:1972-1974.
22. Hicks JM, Brett EM. Falsely increased digoxin concentrations in samples from neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1984;6:461-464.
23. Soldin SJ, Papanastasiou-Diamandi A, Heyes J, et al. Are immunoassays for digoxin reliable? *Clin Biochem* 1984;17:317-20.
24. Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. *Clin Chem* 1985;31:1525-1532.

5. DIGIBIND. In: *Physician's Desk Reference*. 62nd ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare Inc. 2007;1411-1413.

6. Rainey PM. Effects of digoxin immune Fab (ovine) on digoxin immunoassays. *Am J Clin Pathol* 1989;92:779-786.

7. 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;21:709-720.

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Произведено Biokit S.A., 08186 Barcelona, Spain для
Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany



ABBOTT
Diagnostics Division

Август 2008

©2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT
SYSTEM

ru

*i*Digoxin

REF 1P32-01

S1P32R
48-1686/R1

CE

*i*Digoxin calibrators

(Дигоксин калибраторы)

Используемые символы

REF

Регистрационный номер

CAL A

Калибратор (A - F)

IVD

Для диагностики *In Vitro* на
медицинском аппарате



Хранить при
температуре 2-8°C



Осторожно, смотри
прилагаемую инструкцию

LOT

Номер серии упаковки



Срок годности

EC REP

Авторизованный
представитель



Производитель

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT iDigoxine предназначены для калибровки системы ARCHITECT i System с использованием опции протокола STAT при количественном определении дигоксина в сыворотке или плазме крови человека.

Дополнительная информация содержится в инструкции к реагенту ARCHITECT iDigoxine и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (4,0 мл каждый) калибраторов ARCHITECT iDigoxine. Калибраторы A-F содержат нормальную сыворотку крови человека. Калибраторы B - F также содержат дигоксин.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация дигоксина	
	нг/мл	нмоль/л
CAL A	0,0	0,00
CAL B	0,5	0,64
CAL C	1,0	1,28
CAL D	2,0	2,56
CAL E	3,0	3,84
CAL F	4,0	5,12

Консерванты: азид натрия.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные калибраторы произведены гравиметрически с использованием Референсного Стандарта Дигоксина USP. Калибраторы ARCHITECT iDigoxine соответствуют внутренним референсным калибраторам.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

IVD

- Для использования при диагностике *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT iDigoxine остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.

ВНИМАНИЕ: Этот продукт содержит компоненты, полученные из крови человека и/или потенциально инфекционные. Полный список смотрите в разделе СОДЕРЖИМОЕ данной инструкции. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не являются переносчиками инфекции. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. С данными реагентами и полученными от человека препаратами следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови,¹ разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). С материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности. Уровень 2,² и другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}

- Нормальная сыворотка крови человека, используемая в калибраторах, не реактивна на HBsAg, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.
- Данный продукт содержит азид натрия. При контакте с кислотами образует высокотоксичный газ. Данный материал и его содержимое должны быть утилизированы с обеспечением мер безопасности.

 **8°C**
2°C  **Хранить при температуре 2-8°C.**

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Калибраторы ARCHITECT iDigoxine могут использоваться сразу после извлечения из холодильника (2-8°C). Перед употреблением перемешайте их, аккуратно переворачивая флаконы (5-10 раз). После каждого использования плотно закройте флаконы крышками и поместите обратно в холодильник (2-8°C).

БИБЛИОГРАФИЯ

- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- 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.

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

Произведено
Biotkit S.A., 08186 Barcelona, Spain

для
Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор
Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA и
ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany



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

 АББОТТ
Diagnostics Division

Июль 2008

© 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT**SYSTEM****ru****Cyclosporine****IVD REF** 1L75**B1L75R**

48-1640/R2

Читайте выделенные изменения
Ревизия: сентябрь 2008

Cyclosporine

За дополнительной информацией по продукту
обращайтесь в местную службу технической поддержки

Перед употреблением продукта внимательно прочитайте данную инструкцию. Следуйте рекомендациям, приведённым в данной инструкции. При отклонении от указаний по использованию данной инструкции надёжность результатов теста не гарантируется.

Используемые символы

REF	Регистрационный номер набора	SN	Номер серии
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	REAGENT LOT	Серийный номер упаковки набора
LOT	Номер серии упаковки	CONTROL NO.	Номер контроля
	Срок годности	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа
	Хранить при температуре 2-8°C	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
	Хранить при температуре 15-30°C	SEPTUM	Мембрана
	См. инструкции по эксплуатации	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышки
EC REP	Авторизованный представитель	CENTRIFUGE TUBES	Центрифужные пробирки
	Производитель	CENTRIFUGE	Центрифуга
		PRECISION DISPENSER	Жидкостной дозатор
		STERILE R	Стерильно, метод стерилизации с использованием облучения
			Одноразового пользования

Подробное описание используемых символов содержится в разделе **РЕАГЕНТЫ**.

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Cyclosporine

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT Cyclosporine является хемилюминисцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения циклоспорина в цельной крови человека на системе ARCHITECT i System. ARCHITECT Cyclosporine используется как вспомогательная оценка при ведении больных с трансплантатами сердца, печени и почки, получающих терапию циклоспорином.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид грибкового происхождения и является мощным иммунодепрессантом.¹ Он используется как основной агент при проведении иммунодепрессивной терапии для пересадки плотных органов. Предполагается, что иммунодепрессия является результатом нарушения транскрипции гена IL-2 рецептором Т-клетки.² Циклоспориновая терапия значительно улучшила выживаемость трансплантатов сердца, печени и почки.^{3,4}

Циклоспорин можно применять внутривенно или орально. Абсорбция из желудочно-кишечного тракта неровная, непредсказуемая и неполная.⁵ Биологическая доступность возрастает во время лечения, так что оральные дозы следует постепенно снижать в целях поддержания постоянной концентрации циклоспорина в крови.⁶ Оценка концентраций циклоспорина в крови помогает регулировать дозировку для пациента и препятствует возникновению неэффективности недостаточной дозировки циклоспорина или токсичности передозировки.^{7,8} Циклоспорин почти полностью выводится путём печёночного метаболизма; энзимы цитохрома Р-450 отвечают за биотрансформацию циклоспорина и его метаболитов. Выявлено более тридцати метаболитов.⁹ Предварительные данные указывают на то, что метаболиты циклоспорина являются менее иммунодепрессивными и менее токсичными, чем их исходное вещество.¹⁰

На концентрацию циклоспорина в крови оказывают влияние многие препараты. Эти препараты изменяют концентрацию циклоспорина в крови путём стимуляции метаболизма, препятствования метаболизму лекарства или влияния на абсорбцию лекарства. Подобные взаимодействия между циклоспорином и даназолом, дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом, итраконазолом, кетоконазолом, метоклопрамидом, никардипином, верапамилом, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином и котримоксазолом хорошо документированы.¹¹

Применение циклоспорина связано с серьёзными токсическими побочными эффектами, в основном с нефротоксичностью и гепатотоксичностью.^{12,13} К другим побочным эффектам относятся диарея, гиперплазия дёсен, тошнота, рвота, гирсутизм, тремор и повышенное кровяное давление.¹⁴ Некоторые исследования показали полезность мониторинга концентраций циклоспорина, включая уменьшение количества доказанных биопсией случаев острого отторжения.¹⁵

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ ARCHITECT Cyclosporine является двухступенчатым иммуноанализом для количественного определения циклоспорина в цельной крови человека на основе технологии CMIA с использованием гибких протоколов анализа Chemiflex.

До начала рабочего цикла ARCHITECT осуществляется ручная предварительная обработка образца, при которой образец цельной крови лизируется с помощью солюбилизирующего реагента, экстрагируется с помощью преципитирующего реагента и центрифугируется. Супернатант декантируется в пробирку пробообработки транспланта, которая помещается в систему ARCHITECT i System.

На первой стадии смешиваются образец, разбавитель анализа и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к циклоспорино. Присутствующий в образце циклоспорин связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к циклоспорино. После промывки на второй стадии добавляется акридин-меченный конъюгат циклоспорина и образуется реакционная смесь. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминисцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs). Между количеством циклоспорина 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

ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit (1L75)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (8,0 мл), содержит микрочастицы, сенсibilизированные антителами (мышиними, моноклональными) к циклоспорино в MOPS буфере с белковым (бычьим) стабилизатором. Консерванты: азид натрия и ProClin 950.
- **CONJUGATE** 1 флакон (12,0 мл), содержит акридин-меченный конъюгат циклоспорина в цитратном буфере с детергентом. Консервант: ProClin 300.
- **ASSAY DILUENT** 1 флакон (10,0 мл) разбавителя образца, содержащего MES буфер и NaCl. Консервант: ProClin 300.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Пре-триггерный раствор содержит 1,32% (вес/объём) перексид водорода.

ARCHITECT i Trigger Solution

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

ARCHITECT i Wash Buffer

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ

- Для диагностики *In Vitro*.

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются биоматериалы человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от 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)¹⁶. При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2¹⁷, или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{18,19}
- Микрочастицы, конъюгат и разбавитель образца содержат метилизотиазолы, являющиеся компонентами ProClin и классифицируемые соответствующими директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающие Вещества (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



R43 Может вызвать раздражение кожи при контакте.

S24 Избегать попадания на кожу.

S35 Флакон и его содержимое утилизировать с обеспечением мер безопасности.

S37 Использовать 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, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.
- 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 Cyclosporine 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 данной инструкции.
- **НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для того чтобы обеспечить целостность реагента. Правильность результатов анализа не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.**
- Надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами, это предохранит от 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 остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычно сухие соли, не влияющие на качество анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности во время работы системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкции по хранению

- 
- **2-8°C** Тест-система ARCHITECT Cyclosporine 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 соблюдении правил обращения и хранения реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.
 - Тест-система ARCHITECT Cyclosporine может находиться на борту системы ARCHITECT i максимум 30 дней. После 30 дней нахождения на борту тест-система не пригодна к использованию. Для обеспечения максимальной стабильности результатов на борту может понадобиться перекалибровка. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
 - Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT i или вне её. Вне системы храните реагенты при температуре 2-8°C (с мембранами и сменными крышечками) в вертикальном положении. Вне системы рекомендуется хранить реагенты в их оригинальных лотках и коробках, чтобы обеспечить их вертикальное положение. Если флакон с микрочастицами хранился в холодильнике вне системы не в вертикальном положении (с установленной мембраной), тест-система не пригодна для использования. Информация о выгрузке от реагентов находится в разделе 5 Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

Показатели порчи реагентов

Если значение анализа выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче реагентов или технических неполадках с оборудованием. Результаты соответствующих анализов неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Информация об устранении неисправностей находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- До проведения анализа файл анализа ARCHITECT Cyclosporine из CD-ROM Приложения А к системе ARCHITECT i 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.
- Информация о распечатке параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание процедур системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

- Результат анализа ARCHITECT Cyclosporine по умолчанию измеряется в нг/мл. Альтернативные единицы измерения мкг/л или нмоль/л могут быть выбраны изменением параметра анализа "Result concentration units". При выборе альтернативной единицы измерения мкг/л фактор пересчёта, используемый системой, равен 1,0. При выборе альтернативной единицы измерения нмоль/л фактор пересчёта, используемый системой, равен 0,831525.

- Формула пересчёта: (Концентрация в нг/мл) x 1,0 = мкг/л
- Формула пересчёта: (Концентрация в нг/мл) x 0,831525 = нмоль/л

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

- В анализе ARCHITECT Cyclosporine могут использоваться только образцы цельной крови человека, собранные в пробирки EDTA. При сборе цельной крови следуйте указаниям производителя пробирок.
- Рекомендуется отмечать на пробирках с образцами время сбора образца и время последнего приёма препарата.
- Жидкие антикоагулянты могут действовать как разбавители, что может привести к заниженным значениям концентрации в отдельных образцах пациентов.
- Система ARCHITECT i не может определять тип образца. В обязанности оператора входит проверка типов образцов, используемых для анализа ARCHITECT Cyclosporine.

Состояние образцов

- Не используйте следующие образцы:
 - инактивированные нагреванием
 - 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, медленно вращая пробирку или перевернув их 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивать образцы, пока они не станут полностью однородными.
- Следуйте указаниями подраздела Процедура ручной пробообработки в разделе **ПРОЦЕДУРА**.

Хранение

- Образцы, собранные в пробирки с EDTA, можно хранить до 7 дней при температуре 2-8°C перед использованием. Если тестирование откладывается более чем на 7 дней, храните в замороженном виде (-10°C или ниже). Чтобы обеспечить надёжность результатов после размораживания образцы должны быть тщательно перемешаны.
- Избегайте многочисленных циклов заморозки/разморозки.
- После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Cyclosporine нельзя заказывать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение Процедуры ручной пробообработки, 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

- 1L75 ARCHITECT Cyclosporine Reagent Kit
- 1L75-55 ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent Kit
- 9527-40 XSYSTEMS **CENTRIFUGE TUBES**
- 1P06-01 Transplant Pretreatment Tubes

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- ARCHITECT i System
- 3K50 ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM** - США - Приложение А
- 3K52 ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM** - WW (кроме США) - Приложение А
- 1L75-01 ARCHITECT Cyclosporine Calibrators
- 1P05-10 Abbott Immunosuppressant-MCC или другие коммерческие контроли
- Вортекс
- 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**
- Прецизионные микропипетки
- Наконечники для пипеток
- 9528-02 XSYSTEMS **PRECISION DISPENSER** или равнозначный
- 2,5 мл наконечники Combitips, или равнозначные, для **PRECISION DISPENSER**

Информация о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура ручной пробообработки

В анализе ARCHITECT Cyclosporine необходимо вручную предварительно обработать все образцы цельной крови пациентов, калибраторы ARCHITECT Cyclosporine и контроли Abbott Immunosuppressant-MCC или другие контроли.

Используйте только ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent Kit (1L75-55).

После начала проведения Процедуры ручной пробообработки все шаги должны быть последовательно выполнены.

Примечание: Если образец необходимо развести, он должен быть разведён до начала ручной пробообработки. Более подробная информация находится в разделе Процедуры разведения образцов данной инструкции.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов для использования в анализе на циклоспорин на системе ARCHITECT i System можно использовать только Transplant Pretreatment Tubes (LN 1P06-01). Если в анализе ARCHITECT Cyclosporine используются не Transplant Pretreatment Tubes, это может повлиять на надёжность результатов анализа.

Примечание: Инструкции по пробообработке ARCHITECT Cyclosporine со всеми ступенями предварительной обработки образца также могут быть получены в службе технической поддержки ARCHITECT или у представителя компании Abbott.

Процедура ручной пробообработки

Внимание: Для получения оптимальных результатов анализа ARCHITECT Cyclosporine точно следуйте описанным ниже процедурам ручной пробообработки.

1. Тщательно **перемешайте** каждый образец (образец пациента, калибратор или контроль), медленно переворачивая контейнер **5-10** раз. Перемешивание долго хранившихся образцов цельной крови может занять больше времени. Рекомендуется визуально проверить, полностью ли перемешан образец.
2. **Пипетируйте точно 200 мкл** каждого образца в центрифужную пробирку XSYSTEMS немедленно после перемешивания. Для каждого образца используйте новую пробирку.

Примечание: Обязательно используйте новый наконечник для пипетки каждый раз при аспирации **200 мкл** образца. Не вытирайте наконечник для пипетки. Не аспируйте большее количество чем требуется. Не используйте снова наконечники для пипеток при повторном тестировании. Не рекомендуется использование пипеток со сбрасывающимися наконечниками объёмного типа, предварительно смачивать наконечник и обратно пипетировать, поскольку это может вести к появлению кодов ошибок и способствовать получению неточных результатов анализа.

3а. **Установите** точный дозатор (дозатор повторного наполнения) на добавление **100 мкл**. **Наполните** дозатор достаточным количеством ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent из маленького флакона, помеченного оранжевым цветом.

Удалите воздушные пузырьки из дозатора, прокачав небольшое количество солюбилизирующего реагента в контейнер для отходов.

3б. **Добавьте 100 мкл** ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent к содержимому каждой центрифужной пробирки, касаясь наконечником дозатора стенки центрифужной пробирки.

4а. **Установите** точный дозатор (дозатор повторного наполнения) на добавление **400 мкл**. **Наполните** дозатор достаточным количеством ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent из большого флакона, помеченного оранжевым цветом.

Удалите воздушные пузырьки из дозатора, прокачав небольшое количество преципитационного реагента в контейнер для отходов.

Примечание: ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent является высокотоксичным соединением. Для предотвращения испарения держите флакон плотно закрытым, когда вы не используете реагент.

4б. **Добавьте 400 мкл** ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent к содержимому каждой центрифужной пробирки, касаясь наконечником дозатора стенки центрифужной пробирки.

4с. После добавления ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent во все центрифужные пробирки **закройте их крышками** и перемешайте их на вортексе.

4д. Энергично перемешайте **на вортексе** в течение **5-10** секунд. Используйте максимальную скорость вортекса.

Примечание: Необходимо визуально проверить, насколько смесь образца с солюбилизирующим и преципитационным реагентами однородная, ровная и гомогенная.

На дне пробирки не должно быть неперемешанного осадка. Если остаётся неперемешанная часть образца, переместите её, перевернув пробирку и постучав по дну, затем снова перемешайте образец на вортексе. Это указывает на то, что первоначальное перемешивание на вортексе было недостаточным. Не все вортексы обеспечивают достаточное перемешивание.

5. **Загрузите** каждую пробирку в центрифугу XSYSTEMS, при этом уравновесивая ротор. При необходимости можно добавить для баланса пробирку. Одновременно можно центрифугировать чётное количество пробирок.

Центрифугируйте пробирки в течение **4** минут.

6. **Выньте** каждую пробирку из центрифуги и **проверьте** на наличие плотного осадка и прозрачного супернатанта.

7. **Снимите крышку** с каждой пробирки и **декантируйте** (вылейте) супернатант в **пробирку предварительной обработки транспланта**, когда система ARCHITECT i System готова к загрузке образцов.

Предупреждение: Не взбалтывайте осадок. Не пипетируйте супернатант, чтобы не нарушить целостность осадка.

Примечание: Для каждого образца используйте новую пробирку предварительной обработки транспланта.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов для использования в анализе на циклоспорин на системе ARCHITECT i System можно использовать только Transplant Pretreatment Tubes (LN 1P06-01). Если в анализе ARCHITECT Cyclosporine используются не пробирки Transplant Pretreatment Tubes, это может повлиять на надёжность результатов анализа.

8. **Перемешивайте на вортексе** пробирку предварительной обработки транспланта в течение 5-10 секунд.
9. **Поместите** пробирку предварительной обработки транспланта в штатив образцов ARCHITECT.

Примечание: Установите пробирку предварительной обработки транспланта в штатив так, чтобы её доннышко касалось dna штатива.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Cyclosporine нельзя заказать повторно. При повторном тестировании необходимо повторить процедуру ручной предварительной обработки.

Процедура проведения анализа

- До загрузки тест-системы ARCHITECT Cyclosporine 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 следующий раз дальнейшее перемешивание не требуется.
 - **Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.**
 - Визуально проверьте, ресуспендировались ли микрочастицы. Если микрочастицы всё ещё прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать его до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - **Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ.** Обратитесь к местному представителю компании Abbott.
 - После того, как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Более подробная информация о помещении мембраны на флакон находится в разделе **Меры предосторожности** данной инструкции.
- Загрузите тест-систему ARCHITECT Cyclosporine в систему ARCHITECT i System.
 - Проверьте наличие всех необходимых для анализа реагентов.
 - Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Более подробная информация о заказе калибровок находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Введите заявку на тесты.
 - Информация о заказе образцов пациентов и контролей, а также об общих операционных процедурах находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Из одной пробирки предварительной обработки транспланта можно взять образцы не более чем для четырёх повторов.
 - Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, калибраторы или контроли) должны быть протестированы в течение 3 часов после декантирования в пробирки предварительной обработки транспланта и помещения на борт системы ARCHITECT i System.
 - Для обеспечения достаточного количества образца пациента для анализа ARCHITECT Cyclosporine используйте дозатор с мерной меркой.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
 - Следуйте указаниям подраздела Процедура ручной пробообработки в разделе **ПРОЦЕДУРА**.
- Загрузите предварительно обработанные образцы.
 - Более подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Нажмите RUN.
- Более подробная информация о принципах работы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения 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 циклоспорина > 1500,0 нг/мл помечаются как "> 1500.0 ng/mL" и могут быть разведены в соответствии с процедурой ручного разведения.

- Ручное разведение производится следующим образом:
 - Рекомендуемое соотношение разведения для ARCHITECT Cyclosporine - 1:2.
 - **Образец должен быть разведён до предварительной обработки.**
 - Добавьте 150 мкл образца крови пациента к 150 мкл калибратора A ARCHITECT Cyclosporine, затем проводите Процедуру ручного разведения, описанную в разделе **ПРОЦЕДУРА**.
 - Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа (control order). Система использует фактор разведения для автоматического вычисления концентрации образца до разведения и сообщает результат. Разведение должно проводиться так, чтобы результат тестирования разведённого образца (до введения фактора разведения) был больше 200,0 нг/мл.
- Более подробная информация о заказе разведения находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHITECT Cyclosporine протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в двух повторах. Для проведения калибровки на системе ARCHITECT i System требуется только по одному предварительно обработанному образцу каждого калибратора ARCHITECT Cyclosporine. Это обеспечивает достаточный объём для проведения исследования калибровочных образцов в дублях. Для оценки калибровки анализа необходимо протестировать по одному предварительно обработанному образцу контролей циклоспорина каждого уровня. Убедитесь, что значения контроля анализа не выходят за рамки установленного диапазона.
- Диапазон калибровки: 0 - 1500 нг/мл.
- После принятия и сохранения результатов калибровки ARCHITECT Cyclosporine все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:
 - используется тест-система с новым серийным номером
 - контроли выходят за границы допустимого диапазона
- Более подробная информация о проведении калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля анализа ARCHITECT Cyclosporine заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Для этой цели могут использоваться такие коммерческие контроли как Abbott Immunosuppressant-MCC. Соблюдайте правила Вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов.

В каждой лаборатории должны быть установлены приемлемые контрольные диапазоны. Если значение контроля выходит за рамки этого диапазона, результаты сопутствующих анализов неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться также повторная калибровка анализа.

Проверка параметров теста

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

Если MasterCheck недоступен, могут использоваться калибраторы ARCHITECT Cyclosporine. Более подробная информация находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В.

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Сигнальные сообщения (Флажки)

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле Флажки. Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерения (Сообщаемый диапазон)

Диапазон измерения анализа ARCHITECT Cyclosporine составляет от 30,0 нг/мл (минимальное сообщаемое значение на основе функциональной чувствительности) до 1500,0 нг/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Результаты анализа должны интерпретироваться с учётом других данных; например, симптомов, результатов других тестов, клинических проявлений и т.д.
- Если результаты тестирования на циклоспорин не соответствуют клиническим проявлениям, предлагается провести дополнительное исследование для подтверждения результатов.
- Значения концентрации циклоспорина в одном и том же образце, полученные с помощью тест-систем различных производителей, могут варьировать из-за различий методик тестирования и специфики реагента.
- Иммуноанализы не специфичны и перекрёстно реагируют с метаболитами. Когда выведение циклоспорина затруднено (напр., во время холестаза), метаболиты циклоспорина накапливаются. Это может влиять на полученное значение концентрации циклоспорина. В таких случаях может применяться специфическая методика (напр., жидкостная хроматография масс-спектрометрия/масс-спектрометрия [ЖХ/МС/МС]). Более подробная информация об оценке перекрёстной реактивности тест-системы ARCHITECT Cyclosporine с некоторыми метаболитами циклоспорина находится в разделе **СПЕЦИФИЧНОСТЬ**.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные из моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).^{20,21} Анализы таких образцов на тест-системе (такой как ARCHITECT Cyclosporine), использующей моноклональные мышиные антитела, могут приводить к ошибочно завышенным или заниженным значениям.²⁰
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагентов, препятствуя иммуноанализу *in vitro*.²² Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами из сыворотки крови животных, наиболее часто подвергаются подобному взаимодействию, результаты тестов для них могут демонстрировать аномальные значения. Для адекватной диагностики может понадобиться дополнительная информация.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Не существует принятых терапевтических диапазонов допустимых значений для циклоспорина в цельной крови человека. Сложность клинических проявлений, индивидуальные различия чувствительности к иммунодепрессивному и нефротоксическому воздействию циклоспорина, применение других иммунодепрессантов, тип трансплантации, посттрансплантационный период и многие другие факторы создают различные требования оптимальных уровней циклоспорина в крови человека. Поэтому, индивидуальные значения концентрации циклоспорина не могут использоваться как единственный показатель для изменения схемы лечения, и каждый пациент должен быть тщательно клинически обследован до изменения лечения. Врач должен установить индивидуальные диапазоны допустимых значений на основе клинических исследований. Терапевтические диапазоны допустимых значений варьируют в зависимости от используемой коммерческой тест-системы и поэтому должны устанавливаться для каждого коммерческого теста. Значения, полученные различными методиками тестирования, не могут использоваться взаимозаменяемо из-за различий между ними и в перекрёстной реактивности с метаболитами, также не могут быть применены поправочные коэффициенты. Поэтому рекомендуется последовательное использование одного типа тест-систем при обследовании пациентов.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Характеристики анализа были определены на системах ARCHITECT i 2000 и i 2000_{SR} Systems.

Воспроизводимость

Тест-система ARCHITECT Cyclosporine разработана так, чтобы иметь воспроизводимость $\leq 15\%$ общего КВ.

Было проведено исследование с использованием тест-системы ARCHITECT Cyclosporine в соответствии с инструкциями документа EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, бывший NCCLS).²³ Были исследованы три уровня лиофилизированных многосоставных контролей и пять панелей цельной крови с использованием двух серий реагентов, на двух инструментах, в двух повторах, дважды в день в течение 20 дней. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Образец	Ана-лизатор	Серия реагента	Кол.	Средн. конц.	Внутри серии		Суммарный показатель	
				(нг/мл)	СКО	%КВ	СКО	%КВ
Уровень 1	1	1	80	92,6	6,8	7,3	11,3	12,2
	2	2	80	92,1	6,9	7,5	8,0	8,7
Уровень 2	1	1	80	463,9	33,4	7,2	44,5	9,6
	2	2	80	407,5	24,5	6,0	25,3	6,2
Уровень 3	1	1	80	975,4	69,3	7,1	81,0	8,3
	2	2	80	925,7	82,4	8,9	82,4	8,9
Панель 1	1	1	80	161,2	14,3	8,9	16,9	10,5
	2	2	80	153,4	9,7	6,3	12,1	7,9
Панель 2	1	1	80	686,0	48,7	7,1	59,7	8,7
	2	2	80	607,0	32,8	5,4	36,4	6,0
Панель 3	1	1	80	88,6	10,7	12,1	11,3	12,8
	2	2	80	87,1	7,6	8,7	9,9	11,4
Панель 4	1	1	80	261,4	23,8	9,1	26,1	10,0
	2	2	80	231,7	12,5	5,4	16,9	7,3
Панель 5	1	1	80	949,7	69,3	7,3	73,1	7,7
	2	2	80	877,0	56,1	6,4	62,3	7,1

* Репрезентативные данные; результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных. Повторное тестирование образцов может повысить точность результатов.

Выход

Тест-система ARCHITECT Cyclosporine разработана так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ от ожидаемого значения.

Было проведено исследование, в котором известные концентрации циклоспорина добавлялись к аликватам образцов цельной крови. Концентрация циклоспорина определялась при помощи тест-системы ARCHITECT Cyclosporine, на основании результатов высчитывался процент выхода. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Концентрация образца (нг/мл)	Среднее значение циклоспорина % выхода ^a
50,4	93
156,1	98
397,7	101
611,5	102
998,6	106
1278,2	102

$$\% \text{ выхода} = \frac{\text{измеренная концентрация}}{\text{добавленный циклоспорин}} \times 100$$

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

Линейность при разведении

Тест-система ARCHITECT Cyclosporine имеет средний выход $100 \pm 10\%$ от ожидаемых результатов для разведённых образцов.

Исследования были проведены с использованием тест-системы ARCHITECT Cyclosporine в соответствии с документом EP6-A CLSI.²⁴ Образцы цельной крови с циклоспорином были разведены калибратором А ARCHITECT Cyclosporine. Концентрация циклоспорина была определена для каждого разведения образца и был рассчитан процент отклонения от линейности.

ARCHITECT Cyclosporine продемонстрировал $\leq 30\%$ отклонения от линейности для полученных концентраций в диапазоне от 30-200 нг/мл, и $\leq 10\%$ отклонения от линейности для полученных концентраций в диапазоне более чем 200-1500 нг/мл. Репрезентативные данные исследований с перечисленными диапазонами приведены в следующей таблице.*

Образец	Фактор развед.	Получен. конц. (нг/мл)	Рассчитан. конц. ^a (нг/мл)	% Отклонен. от линейности
1	Неразвед.	1500,0	--	-4,7
	1,25	1228,5	1200,0	-1,5
	1,67	943,1	898,2	1,5
	2,00	836,5	750,0	2,8
	2,50	638,8	600,0	3,9
	5,00	331,6	300,0	4,2
	10,00	160,7	150,0	-0,6
	20,00	78,7	75,0	-12,7
	40,00	43,1	37,5	-38,2
2	Неразвед.	408,8	--	1,2
	1,25	325,6	325,4	-0,3
	1,67	230,8	243,6	-1,4
	2,00	199,1	203,4	-1,7
	2,50	160,4	162,7	-1,7
	5,00	81,7	81,4	1,5
	10,00	42,9	40,7	10,6
	20,00	21,8	20,3	30,0
	40,00	11,4	10,2	69,6

^a Рассчитанная конц. =	Полученная концентрация неразведённого образца
	Фактор разведения

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

Чувствительность

Предел обнаружения (ПО) тест-системы ARCHITECT Cyclosporine $\leq 25,0$ нг/мл, что ниже сообщаемого диапазона анализа. ПО тест-системы ARCHITECT Cyclosporine, определённый как значение концентрации, на два стандартных отклонения выше значения калибратора А ARCHITECT Cyclosporine (0 нг/мл), был рассчитан на уровне 4,7 нг/мл* при 95%-ом уровне доверительности (на основе исследования при n=24 серий, 10 повторов калибратора А и 4 повторов калибратора В в каждой серии).

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

Функциональная чувствительность

Тест-система ARCHITECT Cyclosporine разработана так, чтобы иметь функциональную чувствительность $\leq 30,0$ нг/мл.

Было проведено исследование, при котором к образцам цельной крови добавляли циклоспорин до приблизительных уровней концентрации от 5 до 50 нг/мл. Эти образцы тестировали в десяти повторах, дважды в день, в течение пяти дней, с использованием одной серии реагента и одной серии калибратора, в общей сложности 100 повторов на панель. Был рассчитан % КВ и соотнесён со средней концентрацией. Была построена корреляционная кривая по полученным в исследовании точкам, значение функциональной чувствительности было рассчитано как концентрация, соответствующая 20% уровня КВ огибающей кривой. У верхней границы 95%-ого доверительного интервала наименьшее значение ARCHITECT Cyclosporine, показывающее 20% КВ, составило 20,7 нг/мл.*

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

Специфичность

Было проведено исследование с использованием тест-системы ARCHITECT Cyclosporine в соответствии с документом CLSI EP7-A2.²⁵ К аликватам цельной крови добавляли циклоспорин до концентраций в диапазоне от 30 до 1500 нг/мл. К этим образцам добавляли вызывающие перекрёстные реакции растворы в указанных ниже концентрациях и тестировали на циклоспорин. Результаты суммированы в следующей таблице.*

В образцах цельной крови, протестированных тест-системой ARCHITECT Cyclosporine, были выявлены метаболиты циклоспорина.

Коммерческие очищенные метаболиты циклоспорина не доступны для исследования перекрёстной реактивности. Метаболит циклоспорина AM1 был синтезирован химическим путём из порошка циклоспорина и был протестирован методами HPLC и масс-спектрометрии. Метаболиты циклоспорина AM9 и AM4N были синтезированы химическим путём из порошка циклоспорина и протестированы методами HPLC, масс-спектрометрия и ЯМР-спектроскопия. Метаболиты циклоспорина AM19 и AM1с были выделены с помощью полупрепаративной колонки HPLC из желчи пациентов с пересаженной печенью, получающих терапию циклоспорином. Они были проанализированы методами масс-спектрометрия с бомбардировкой ускоренными атомами и ЯМР-спектроскопия.

Метаболит	Добавленный метаболит (нг/мл)	Диапазоны выявленного среднего превышения концентрации (нг/мл, n=5)	Диапазоны % перекрёстной реактивности ^a
AM1 (M17)	1000	-6,8 - 16,5	-0,7 - 1,7
AM1с (M18)	1000	-7,8 - 32,9	-0,8 - 3,3
AM4N (M21)	1000	-23,1 - 30,8	-2,3 - 3,1
AM9 (M1)	1000	-37,6 - 19,0	-3,8 - 1,9
AM19 (M8)	1000	-28,9 - 21,1	-2,9 - 2,1

^a Перекрёстная реактивность оценивается как интерференция с циклоспорином в образцах цельной крови.

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

Интерференция

Тест-система ARCHITECT Cyclosporine разработана так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ в присутствии фармацевтических препаратов, потенциально интерферирующих эндогенных веществ и потенциально интерферирующих клинических состояний на указанных ниже уровнях. Было проведено исследование в соответствии с документом EP7-A2 CLSI для тест-системы ARCHITECT Cyclosporine. Потенциально интерферирующие фармацевтические вещества

К образцам цельной крови с добавленным циклоспорином до уровней концентрации 80 нг/мл и 800 нг/мл были добавлены следующие потенциально интерферирующие фармацевтические вещества. Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне от 90% до 109%.*

Вещество	Тестируем. конц.	Вещество	Тестируем. конц.
Acetaminophen	20 мг/дл	Hydrocortisone	1,2 мкг/мл
Acyclovir	3,2 мкг/мл	Itraconazole	20 мкг/мл
Allopurinol	5 мг/дл	Kanamycin A Sulfate	6 мг/дл
Amikacin*2H ₂ O	15 мг/дл	Ketoconazole	50 мкг/мл
Amphotericin B	5,8 мкг/мл	Labetalol	17,1 мкг/мл
Apresoline	100 мкг/мл	Lovastatin	20 мкг/мл
Azathioprine	1 мг/дл	Minoxidil	60 мкг/мл
Bromocriptine	8 мкг/мл	N-Acetyl-Procaïnamide	12 мг/дл
Carbamazepine	12 мг/дл	Nadolol	1,2 мкг/мл
Cephalosporine	100 мкг/мл	Nicardipine	0,5 мкг/мл
Chloramphenicol	25 мг/дл	Penicillin G Na+	100 мкг/мл
Chloroquine	1,5 мкг/мл	Phenytoin	10 мг/дл
Cimetidine	10 мг/дл	Prazosin	25 мкг/мл
Ciprofloxacin	7,4 мкг/мл	Prednisolone	100 мкг/мл
Clonidine	0,01 мкг/мл	Prednisone	100 мкг/мл
Colchicine	0,09 мкг/мл	Primidone	10 мг/дл
Cortisone	1,2 мкг/мл	Probutol	600 мкг/мл
Digitoxin	80 нг/мл	Procaïnamide	10 мг/дл
Digoxin	4,8 нг/мл	Propranolol	0,5 мг/дл
Diltiazem	60 мкг/мл	Quinidine	5 мг/дл
Disopyramide	3 мг/мл	Ranitidine	20 мг/дл
Erythromycin	20 мг/дл	Rifampin	5 мг/дл
Fluconazole	30 мкг/мл	Sirolimus	60 нг/мл
Flucytosine	40 мкг/мл	Tacrolimus	0,08 мкг/мл
Furosemide	2 мг/дл	Ticlopidine	150 мкг/мл

Ganciclovir	1000 мкг/мл	Tobramycin	2 мг/дл
Gemfibrozil	100 мкг/мл	Trimethoprim	40 мкг/мл
Gentamicin	12 мг/дл	Valproic Acid	50 мг/дл
Heparin ¹ (Low MW)	3000 ед/л	Verapamil	10 мкг/мл

Диапазон низкой молекулярной массы (MW) 4000 - 6000 дальтон.

Полученные во время исследования значения среднего выхода тестируемых веществ, приведенных ниже, были в диапазоне от 84% до 118%.*

Вещество	Тестир. конц.	Вещество	Тестир. конц.
Heparin ¹ (High MW)	3000 ед/л	Mycophenolic Acid Glucuronide	1800 мкг/мл
Kanamycin B Sulfate	6 мг/дл	Phenobarbital	15 мг/дл
Lidocaine	6 мг/дл	Spectinomycin	100 мкг/мл
Mycophenolic Acid	500 мкг/мл	Vancomycin	6 мг/дл

Диапазон высокой молекулярной массы 17000 - 19000 дальтон.

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

Потенциально interfering эндогенные вещества

К образцам цельной крови с добавленным циклоспорином до уровней концентрации 70 и 900 нг/мл были добавлены следующие потенциально interfering эндогенные вещества. Средний выход был в диапазоне от 92% до 110%.*

Потенциально interfering вещество	Концентрация
Hematocrit	25%, 55%
Bilirubin	40 мг/дл
Total Protein	12 г/дл
Uric Acid	20 мг/дл

Полученные значения среднего выхода для приведенных ниже веществ были в диапазоне от 101% до 117%.*

Потенциально interfering вещество	Концентрация
Triglycerides	1500 мг/дл
Total Protein	3 г/дл
Cholesterol	500 мг/дл

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

Потенциально interfering клинические состояния

Клиническая специфичность тест-системы ARCHITECT Cyclosporine была оценена с использованием образцов с НАМА и ревматоидным фактором (RF). Пять положительных на НАМА образцов и пять образцов, положительных на RF, были протестированы на процент выхода, при этом в каждый образец был добавлен циклоспорин в концентрациях 70 и 900 нг/мл. Результаты по среднему проценту выхода суммированы в таблице ниже.*

Клиническое состояние	Кол. образцов	Средний % выхода
НАМА	5	98
RF	5	97

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

Метод сравнения

Тест-система ARCHITECT Cyclosporine разработана так, чтобы иметь коэффициент корреляции $\geq 0,90$ для образцов с концентрацией 30 - 1500 нг/мл при сравнении с тест-системой TDx/TDxFLx Cyclosporine Monoclonal Whole Blood.

Было проведено сравнительное исследование тест-систем ARCHITECT Cyclosporine и TDx/TDxFLx Cyclosporine Monoclonal Whole Blood с использованием образцов цельной крови человека, собранных в EDTA, от пациентов с трансплантатами сердца, печени и почки, получающих терапию циклоспорином. Был проведен анализ регрессии с использованием метода Passing-Bablok.²⁶ Результаты суммированы в следующей таблице.*

ARCHITECT Cyclosporine vs. TDx/TDxFLx Cyclosporine Monoclonal Whole Blood					Корень квадратн. от MSE (s _{yx}) ^b
Кол. наблюд.	Пересечение (95% ДИ) ^a	Угол наклона (95% ДИ)	Коэф. корреляции		
227	-24,65 (-32,54 - -19,99)	0,93 (0,91 - 0,95)	0,99		53,46

Диапазон концентрации образцов (ARCHITECT): 31,3 нг/мл - 1457,3 нг/мл

Диапазон концентрации образцов (TDx/TDxFLx): 44,99 нг/мл - 1437,58 нг/мл

^a Доверительный интервал (ДИ)

^b Среднеквадратическая ошибка (MSE) оценивает изменения результатов установленной кривой.²⁷

* Репрезентативные данные; такие переменные как различия в размере образца и популяции могут влиять на корреляцию тест-системы, поэтому результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

Тест-система ARCHITECT Cyclosporine разработана так, чтобы иметь коэффициент корреляции $\geq 0,90$ для образцов с концентрацией 30 - 1500 нг/мл при сравнении с ЖХ/МС/МС.

Было проведено дополнительное тестирование образцов методом ЖХ/МС/МС, при котором анализ регрессии проводился с использованием метода Passing-Bablok. Результаты суммированы в следующей таблице.*

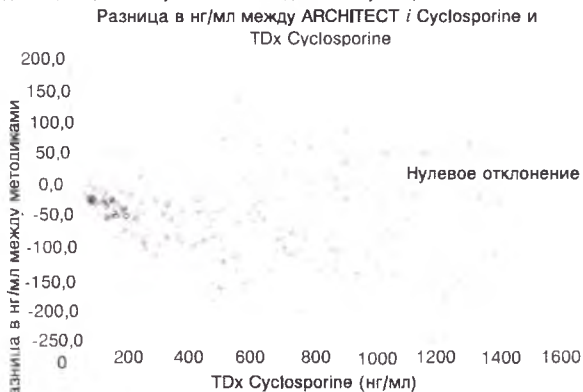
ARCHITECT Cyclosporine vs. LC/MS/MS					Корень квадратн. от MSE (s _{yx})
Кол. набл.	Пересечение (95% ДИ)	Угол наклона (95% ДИ)	Коэф. корреляции		
227	-24,94 (-32,71 - -19,18)	1,20 (1,17 - 1,23)	0,99		70,89

Диапазон концентрации образцов (ARCHITECT): 31,3 нг/мл - 1457,3 нг/мл

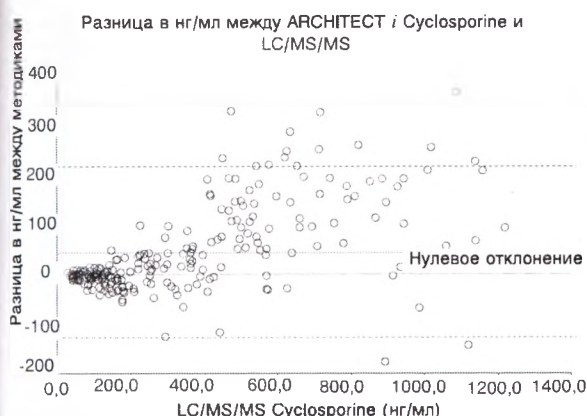
Диапазон концентрации образцов (ЖХ/МС/МС): 31,3 нг/мл - 1220,0 нг/мл

* Репрезентативные данные; такие переменные как различия в размере образца и популяции могут влиять на корреляцию тест-системы, поэтому результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

Был проведен анализ отклонений между тест-системами ARCHITECT Cyclosporine и TDx/TDxFLx Cyclosporine Monoclonal Whole Blood на тех же 227 образцах цельной крови человека EDTA в диапазоне от 44,99 до 1437,58 нг/мл. Следующие репрезентативные данные дают представление о разнице между этими двумя тест-системами. Средняя разница в нг/мл между тест-системами ARCHITECT Cyclosporine и TDx/TDxFLx Cyclosporine Monoclonal Whole Blood в соответствии с этим исследованием составила -53,4 нг/мл. 95%-ый доверительный интервал разницы в нг/мл составляет от -60,5 нг/мл до -46,2 нг/мл. Результаты исследования суммированы ниже.*



Был проведён анализ отклонений между тест-системами ARCHITECT Cyclosporine и LC/MS/MS на тех же 227 образцах EDTA цельной крови человека с концентрацией в диапазоне от 31,3 до 1220,0 нг/мл. Следующие репрезентативные данные дают представление о разнице между этими двумя тест-системами. Средняя разница в нг/мл между тест-системами ARCHITECT Cyclosporine и LC/MS/MS в соответствии с этим исследованием составила 44,9 нг/мл. 95%-ый доверительный интервал разницы в нг/мл составляет от 33,4 нг/мл до 56,4 нг/мл. Наблюдаемые отклонения зависят от уровня концентрации. Для концентраций циклоsporина с уровнем выше 400 нг/мл среднее отклонение составило 118,0 нг/мл. Для концентраций циклоsporина с уровнем ≤ 400 нг/мл среднее отклонение составило 0,3 нг/мл. Результаты исследования суммированы ниже.*



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

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Borel JF. Cyclosporin-A—present experimental status. *Transplant Proc* 1981;13(1):344-8.
2. Quesniaux VFJ. Immunosuppressants: tools to investigate the physiological role of cytokines. *BioEssays* 1993;15(11):731-9.
3. Kahan BD. Cyclosporine: a powerful addition to the immunosuppressive armamentarium. *Am J Kidney Dis* 1984;3(6):444-55.
4. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, et al. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984;101(5):667-82.
5. Gerson B. Cyclosporine. *J Clin Immunoassay* 1985;8(3):177-84.
6. Faynor SM, Moyer TP, Sterloff S, et al. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Mayo Clin Proc* 1984;59:571-2.
7. Holt DW, Johnston A, Roberts NB, et al. Methodological and clinical aspects of cyclosporin monitoring: report of the association of clinical biochemists task force. *Ann Clin Biochem* 1994;31:420-46.
8. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995;17(6):642-54.
9. Christians U, Sewing K-F. Cyclosporin metabolism in transplant patients. *Pharmac Ther* 1993;57:291-345.
10. Yatscoff RW, Rosano TG, Bowers LD. The clinical significance of cyclosporine metabolites. *Clin Biochem* 1991;24:23-35.
11. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, et al. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(2):141-79.
12. Barton CH, Vaziri ND. Cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Artificial Organs* 1985;8(6):291-6.
13. Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine - associated chronic nephropathy. *New Engl J Med* 1984;311(11):699-705.
14. Canafax DM, Ascher NL. Cyclosporine immunosuppression. *Clin Pharm* 1983;2:515-24.
15. Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ, et al. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporine (Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):479-86.
16. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne Pathogens.
17. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; January 2007.
18. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
19. 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.
20. 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.
21. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Acta Endocrinol* 1985;45:879-85.
22. Boscatto LM, Stuart MC. - Heterophilic antibodies: a Problem for all Immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
23. 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.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
25. 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.
26. 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.
27. Kutner MH, Nachtsheim CJ, Neter J. Linear regression with one particular variable. In: Hercher RT, editor. *Applied Linear Regression Models*. New York, NY:Mc-Graw-Hill/Irwin;2004:25-26.

АРХИТЕКТ, Chemiflex и TDx/TDx/FLx являются торговыми марками компании Abbott Laboratories в различных юридических сферах.

Все остальные торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Произведено

компанией Fujirebio Diagnostics Inc., Malvern, PA 19355, USA
для Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA



ABBOTT
Diagnostics Division

Сентябрь 2008

© 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT
SYSTEM

ru
Cyclosporine
REF 1L75-01
S1L75R

IVD
CE

i **Cyclosporine** Calibrators

Используемые символы

REF	Регистрационный номер упаковки	CAL A	Калибратор (A - F)
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате		Хранить при температуре 2-8°C
	ВНИМАНИЕ: См. прилагаемую документацию	LOT	Номер серии упаковки
	Производитель		Срок годности
		EC REP	Авторизованный представитель

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT Cyclosporine Calibrators предназначены для калибровки системы ARCHITECT i System при количественном определении циклоспорина в цельной крови человека.

Более подробная информация содержится в инструкции к тест-системе ARCHITECT Cyclosporine или Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (калибратор А 9,0 мл, калибраторы В-Ф 4,5 мл каждый) калибраторов ARCHITECT Cyclosporine Calibrators. Калибратор А содержит дополнительный объем, так как он используется как разбавитель образцов, концентрация циклоспорина которых выходит за рамки диапазона калибровки (см. информацию о разведении во вкладыше к реагенту). Калибраторы А-Ф изготовлены из очищенной цельной крови человека. Калибраторы В-Ф содержат циклоспорин.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация циклоспорина	
	нг/мл мкг/л	нмоль/л
CAL A	0	0
CAL B	40	33,26
CAL C	150	124,73
CAL D	400	332,60
CAL E	800	665,20
CAL F	1500	1247,25

Консервант: азид натрия и ProClin 950.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные стандарты для ARCHITECT Cyclosporine произведены с использованием порошка циклоспорина (референсный стандарт USP). Калибраторы ARCHITECT Cyclosporine Calibrators произведены гравиметрически и протестированы на соответствие внутренним референсным стандартам на каждом уровне концентрации.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностике *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT Cyclosporine Calibrators остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.

-  **ВНИМАНИЕ:** данный продукт содержит полученные от человека и/или потенциально инфекционные компоненты. Полный перечень содержится в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не инфицированы. В связи с этим все материалы, полученные от человека, рекомендуется считать потенциально инфекционными. Рекомендуется обращаться с этими реагентами и образцами крови человека в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA)¹. При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2², или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}

- Цельная кровь человека, использованная в ARCHITECT Cyclosporine Calibrators, не реактивна на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.
- Информация о безопасной утилизации материалов, содержащих азид натрия, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

-  Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Информация о предварительной подготовке калибраторов находится во вкладыше к тест-системе ARCHITECT Cyclosporine.
- Калибраторы ARCHITECT Cyclosporine Calibrators можно использовать для предварительной обработки сразу после извлечения их из холодильника, где они хранились при температуре 2-8°C.
- После каждого использования закройте флаконы плотно крышкой и поместите обратно в холодильник.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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.

ProClin является собственностью своего владельца.

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

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

Дистрибьютор Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Октябрь 2007
© 2007 Abbott Laboratories

ARCHITECT

SYSTEM

ru

Cyclosporine

REF 1L75-55

H1L75R

IVD

CE

Cyclosporine

Whole Blood Precipitation Reagent Kit

Используемые символы

REF

Регистрационный номер
упаковки



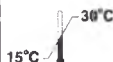
Срок годности

IVD

Для диагностики на
медицинском аппарате
In Vitro

LOT

Номер серии упаковки



Хранить при температуре
15-30°C

EC REP

Авторизованный
представитель



См. инструкцию по
эксплуатации



Производитель

WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT

Реагент осаждения цельной
крови

WHOLE BLOOD SOLUBILIZATION REAGENT

Солубилизирующий реагент
для цельной крови



ABBOTT
Diagnostics Division

НАЗНАЧЕНИЕ

Реагент осаждения цельной крови ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent Kit предназначен для экстракции циклоспорина из образцов (цельной крови пациентов, контролей и калибраторов ARCHITECT Cyclosporine) при тестировании на системе ARCHITECT i System.

Более подробная инструкция по предварительной обработке содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT Cyclosporine.

СОДЕРЖИМОЕ

WHOLE BLOOD SOLUBILIZATION REAGENT 1 флакон (12,3 мл) солюбилизирующего реагента для цельной крови ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Solubilization Reagent, содержит сурфактант в воде. Консервант: ProClin 300.

WHOLE BLOOD PRECIPITATION REAGENT 1 флакон (45,0 мл) реагента осаждения цельной крови ARCHITECT Cyclosporine Whole Blood Precipitation Reagent, содержит раствор сульфата цинка в метаноле и этиленгликоле.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

• Для диагностики *In Vitro*.

• При соблюдении необходимых условий хранения и использования реагенты остаются стабильными до истечения срока годности. Не использовать после истечения срока годности.

• **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются биоматериалы человека. Все биоматериалы человека рекомендуется считать потенциально инфекционными. При работе с ними рекомендуется придерживаться Стандарта по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные компоненты, следует соблюдать требования биологической безопасности. Уровень 2², или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}

• **ВНИМАНИЕ:** Пробка флакона содержит сухой натуральный каучук.

• Солюбилизирующий реагент для цельной крови содержит метилизотиазолон, которые являются компонентом ProClin и в соответствии с директивами Европейского Сообщества (ЕС) классифицируется как: Раздражающее вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S):



R43 При попадании на кожу может вызывать раздражение.

S24 Избегайте попадания на кожу.

S35 Контейнер и его содержимое утилизировать с соблюдением мер предосторожности.

S37 Носите защитные перчатки.

S46 При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите контейнер или этикетку.

• Реагент осаждения цельной крови содержит метанол и в соответствии с директивами Европейского Сообщества (ЕС) классифицируется как: Токсичное (T) и Легковоспламеняющееся (F) вещество. Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S):



R10 Легковоспламеняющееся вещество.

R23/24/25 Токсично при вдыхании, контакте с кожей и проглатывании.

R39/23/24/25 Токсично: опасность очень серьезных необратимых последствий при вдыхании, контакте с кожей и проглатывании.

R52/53 Вредно для водных организмов, может принести долговременный необратимый вред водной среде.

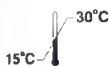
S16 Защищайте от огня - не курить.

S35 Утилизируйте этот материал и его контейнер с соблюдением мер безопасности.

S36/37/39 Носите защитную одежду, перчатки, защищайте глаза/лицо.

S45 При несчастном случае или при плохом самочувствии немедленно обратитесь за медицинской помощью (если возможно, предъявите этикетку).

S61 Не утилизируйте в окружающую среду. См. специальные инструкции/таблицы по безопасности.



Хранить при температуре 15-30°C.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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.

ProClin является собственностью своего владельца.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Дистрибьютор: Abbott Laboratories

Abbott Park, IL 60064 USA

Октябрь 2007

© 2007 Abbott Laboratories

ARCHITECT

SYSTEM

CE RU

*i*Phenytoin

IVD

REF 1P34

B1P34R

*i*Phenytoin

Внимательно прочитайте инструкцию перед использованием тест-системы. Строго следуйте указаниям, приведённым в инструкции. При отклонении от указаний по использованию, надёжность результатов не гарантируется.

Используемые символы

REF	Регистрационный номер	LOT	Номер серии
IVD	Диагностический медицинский продукт <i>In Vitro</i>		Срок годности
	Хранить при 2-8°C	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
	См. инструкции по использованию	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
SN	Номер серии реагента	SEPTUM	Мембрана
EC REP	Авторизованный представитель	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые чашечки
	Производитель	REAGENT LOT	Серия тест-системы
		ASSAY CD-ROM	CD-ROM для анализа
		CONTROL NO.	Номер контроля

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

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT iPhenytoin

НАЗНАЧЕНИЕ

Анализ ARCHITECT iPhenytoin является хемилуминисцентным *in vitro* иммуноанализом на микрочастицах (СМИА) для количественного определения фенитоина, противосудорожного препарата, в сыворотке или плазме крови человека на анализаторе ARCHITECT i System с протоколом STAT. Данная система применяется для мониторинга концентрации фенитоина с целью обеспечения должной терапии.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Фенитоин (Dilantin) является одним из наиболее часто применяемых противосудорожных препаратов и иногда используется в качестве антиаритмического средства. При лечении эпилепсии фенитоин показан при больших судорожных припадках, парциальных припадках кортикального происхождения и височной эпилепсии.¹

Основная часть фенитоина (около 90%) выводится путем экскреции в виде глюкуронида пара-гидроксифенилфенилгидантоина (ГФФГ) с мочой.² Он гидроксилируется в печени и выводится. Метаболическое превращение в ГФФГ является насыщаемым процессом, и во многих случаях небольшое увеличение дозы может привести к значительному повышению уровня фенитоина в плазме.³ Определение уровня фенитоина в крови пациентов является необходимым вследствие его узкого терапевтического диапазона и широкой межиндивидуальной вариабельности скорости метаболизма и клиренса.⁴

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ ARCHITECT iPhenytoin является одношаговым STAT иммуноанализом для количественного определения уровня фенитоина в сыворотке или плазме крови с использованием технологии СМИА и гибкими протоколами анализа Chemiflex.

Образец, парамагнитные частицы, покрытые антителами к фенитоину, и конъюгат фенитоина, меченый акридином, смешиваются, образуя реакционную смесь. Микрочастицы, покрытые антителами к фенитоину, связываются с фенитоином, присутствующим в образце, и с конъюгатом фенитоина, меченым акридином. После промывки в реакционную смесь добавляются растворы триггера и пре-триггера. Хемилуминисцентная реакция оценивается в относительных световых единицах (RLU). Между количеством находящегося в образце фенитоина и RLU, детектируемых с помощью оптической системы ARCHITECT i, существует обратная связь.

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

РЕАГЕНТЫ

Набор реагентов, 100 тестов

ARCHITECT iPhenytoin Reagent Kit (1P34)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл) парамагнитных микрочастиц (мышинных, моноклональных), сенсibilизированных козьими анти-мышинными антителами (GAM) к фенитоину, в MES буфере с протеновыми (бычьими) стабилизаторами. Консервант: ProClin 300.
- **CONJUGATE** 1 флакон (5,9 мл) меченого акридином конъюгата фенитоина в MES буфере с сурфактантом. Минимальная концентрация: 6 нг/мл. Консервант: ProClin 300.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Пре-триггерный раствор, содержащий 1,32 % (вес/объем) перекиси водорода.

ARCHITECT i Trigger Solution

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

ARCHITECT i Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Промывочный буфер, содержащий буферный фосфатно-солевой раствор. Консервант: противомикробные реагенты.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Для диагностики *In Vitro*.

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт требует работы с материалами, полученными от человека. При работе с ними рекомендуется придерживаться Стандарта по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови⁵, разработанного Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать правила биобезопасности, уровень 2⁶, или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{7,8}

- Оба компонента содержат метилизотиазолы, которые являются компонентами консерванта ProClin и классифицируются Директивами Европейского сообщества (ЕС) как: Раздражающие Вещества (Xi). Ниже приведена классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- | | |
|-----|---|
| R43 | Может вызвать сенсibilизацию при контакте с кожей. |
| S24 | Избегать контакта с кожей. |
| S35 | Материал и контейнер должны быть утилизированы с соблюдением соответствующих мер биобезопасности. |
| S37 | Носить защитные перчатки. |
| S46 | При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку. |

- Более подробная информация о мерах предосторожности во время работы содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Сообщества 1999/45/EC, не классифицируются как опасные, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.

Меры предосторожности при работе

- Не использовать реагенты с истекшим сроком годности.
- Не смешивать реагенты внутри упаковки и реагенты разных упаковок.
- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT iPhenytoin на борт тест-системы в первый раз флакон с микрочастицами необходимо взболтать для ресуспендирования микрочастиц, осевших на дно во время транспортировки. Инструкции по перемешиванию образцов содержатся в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа данной инструкции.
- Мембраны НЕОБХОДИМО использовать для предотвращения испарения реагента и его контаминации, а также для обеспечения целостности реагента. Надёжность результатов анализа не может гарантироваться, если мембраны не используются в соответствии со вложенной инструкцией.
- Во избежении контаминации при помещении мембраны на открытый флакон наденьте чистые перчатки.
 - После помещения мембраны на флакон с реагентом, не переворачивайте флакон, т.к. это вызовет утечку реагента, что скажется на результатах анализа.
 - С течением времени на поверхности мембраны могут высыхать остаточные жидкости. Как правило, это сухие соли, наличие которых не сказывается на результатах анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности во время работы содержится в Руководство по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкции по хранению

2-8°C

- Набор реагентов ARCHITECT iPhenytol должен храниться в холодильнике (2-8°C) в вертикальном положении и после использования немедленно возвращён в холодильник (2-8°C).
- При правильном обращении и хранении реагенты остаются стабильными до окончания срока годности.
- Набор реагентов ARCHITECT iPhenytol можно хранить на борту анализатора ARCHITECT i, с использованием протокола STAT максимум в течение 30 дней. Через 30 дней на борту набор реагентов нужно утилизировать. Более подробная информация о мониторинговании сроков нахождения на борту содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Реагенты могут храниться как на борту ARCHITECT i, так и вне системы. Если реагенты хранятся вне системы, храните их при 2-8°C (с мембранами и сменными крышечками) в вертикальной позиции. Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках в вертикальном положении. Если флакон с микрокапсулами не остаётся во время хранения в холодильнике в вертикальном положении (с установленными мембранами), набор реагентов необходимо утилизировать. После удаления реагентов из системы задействуйте функцию сканирования для обновления показаний находящегося на борту таймера стабильности.

Индикаторы порчи реагентов

Если результат в образце контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче тест-системы или технических неполадках с оборудованием. Все результаты тестов признаются недействительными, и образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Более подробная информация по обнаружению и устранению неисправностей содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

- Файл анализа ARCHITECT iPhenytol должен быть установлен на анализаторе ARCHITECT i с протоколом STAT с диска анализа ARCHITECT i Assay CD-ROM Addition C перед проведением анализа. Подробная информация по установке файла анализа и просмотру и изменению параметров анализа содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.
- Более подробная информация о распечатке параметров анализа содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание работы анализатора содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.
- По умолчанию в анализе ARCHITECT iPhenytol единицей измерения является мкг/мл. Альтернативной единицей измерения является ммоль/л, для чего в параметре анализа "Result concentration units" необходимо выбрать ммоль/л. Системой используется следующая формула конверсии: Формула конверсии: (концентрация в мкг/мл) x (3,96) = ммоль/л.

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Перечисленные ниже пробирки для образцов проверены на возможность использования для анализа ARCHITECT iPhenytol. Другие типы пробирок для образцов, в том числе пробирки с гелевым разделителем, не тестировались с данным анализом.

- Сыворотка крови человека
- Плазма крови человека, собранная в пробирки с:
 - литий гепарин
 - натрий гепарин
 - калиевая соль EDTA
 - натриевая соль EDTA
 - цитрат натрия
 - оксалат калия
- Жидкие антикоагулянты могут обладать эффектом разведения, проявляющимся в пониженных концентрациях для отдельных образцов пациентов.

- Система ARCHITECT i не может определить тип образца. В обязанности оператора входит проверка правильности использования типов образцов в анализе ARCHITECT iPhenytol.

Состояния образцов

- Не используйте образцы в следующих состояниях:
 - инативированные нагреванием образцы
 - сильно гемолизированные
 - образцы с явной микробной контаминацией
 - образцы, взятые от трупа, а также другие биологические жидкости.
- Для достижения оптимальных результатов важно, чтобы образцы не содержали фибрин, эритроциты или другие твердые частицы. Образцы сыворотки крови, взятые у пациентов, которым назначена антикоагулянтная или тромболитическая терапия, могут в результате незаконченного образования сгустков содержать фибрин.
- При обращении с образцами пациентов соблюдайте осторожность для предотвращения перекрестной контаминации. Рекомендуется использовать одноразовые пипетки или наконечник для пипеток.
- Для достижения оптимальных результатов проверьте все образцы на наличие пузырьков. Перед проведением анализа удалите пузырьки с помощью палочки аппликатора. Для предотвращения перекрестной контаминации используйте новую палочку аппликатора для каждого образца.

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора сыворотки и плазмы крови. Сепарация без центрифугирования не достаточна при подготовке образцов.
- Размороженные образцы тщательно размешивать на вортексе при низкой скорости или путём переворачивания 10 раз. Визуально исследуйте все образцы. Если наблюдается расслоение, продолжите перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально гомогенными.
- Для обеспечения однородности результатов образцы должны быть помещены в пробирку для центрифугирования и перед проведением тестирования отцентрифугированы, если они:
 - содержат фибрин, эритроциты или другие корпускулярные частицы
 - необходимо повторное тестирование
 - образцы были подвергнуты циклу замораживание/размораживание.

Для проведения анализа поместите очищенный образец в чашечку для образца или во вторичную пробирку.

- Центрифугированные образцы с липидным слоем на поверхности должны быть помещены в чашечку для образца или во вторичную пробирку. Тестироваться должны только очищенные образцы, без липидного материала.

Хранение

- Образцы могут храниться со сгустками или эритроцитами или без них в течение двух дней при комнатной температуре.⁹ Образцы с удалёнными сгустками или эритроцитами могут храниться до восьми дней в холодильнике при 2-8°C.
- Сыворотка или плазма крови может храниться до пяти месяцев при -20°C или ниже.⁹

Транспортировка

- Перед транспортировкой рекомендуется отделить образцы от сгустков или эритроцитов.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с местными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы могут транспортироваться при обычных условиях, а также на обычном или сухом льду. Не превышайте указанные выше сроки хранения.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1P34 ARCHITECT iPhenytol Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с набором реагентов

- Анализатор ARCHITECT i с протоколом STAT
- 6L81 ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM** - США - Приложение C
- 8K30 ARCHITECT i **ASSAY CD-ROM** - остальной мир (кроме США) - Приложение C
- 1P34-01 ARCHITECT iPhenytol Calibrators
- 6E20-10 Abbott Immunoassay-MCC (жидкий) или другой коммерчески доступный контроль
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**
- Пипетки, или наконечники для пипеток (опционно)

Подробная информация о материалах, необходимых для проведения процедуры, содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура проведения анализа

- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT iPhenytol на борт системы в первый раз флакон с микрочастицами необходимо взболтать для ресуспендирования микрочастиц, осевших на дно во время транспортировки. После первой загрузки микрочастиц на борт дополнительное перемешивание не требуется.
 - **Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.**
 - Визуально исследуйте флаконы, чтобы убедиться, что микрочастицы ресуспендированы. Если частицы всё ещё оседают на флаконе, продолжайте перемешивание до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - **Если микрочастицы не ресуспендируются, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ их. Свяжитесь с местным представителем компании Abbott.**
 - После того как микрочастицы ресуспендированы, наденьте на флакон мембрану. Инструкции по помещению мембраны во флакон содержатся в данном вкладыше, в разделе **Меры предосторожности при работе.**
- Загрузите набор реагентов ARCHITECT iPhenytol на борт системы ARCHITECT i с протоколом STAT.
 - Убедитесь в наличии всех необходимых для проведения анализа реагентов.
 - Проверьте, что мембраны находятся на всех флаконах с реагентами.
- Если необходимо, введите заявку на калибровку.
 - Более подробная информация относительно заказа калибровки содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Введите заявку на тесты.
 - Более подробная информация относительно заказа образцов пациентов и контролей содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Системой рассчитывается минимальный объем образца в чашечке для образца и выводится на экран Orderlist. Из одной чашечки для образца могут проводиться анализы не более чем 10 повторов. Для минимизации испарения перед проведением теста убедитесь, что в чашечке для образцов находится адекватный объем образца.
 - Приоритетный образец: 70 мкл для проведения первого теста ARCHITECT iPhenytol плюс 20 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT iPhenytol из той же чашечки для образца.
 - ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для проведения первого теста ARCHITECT iPhenytol, плюс 20 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT iPhenytol из той же чашечки для образца.

- При использовании первичных или аликвотных пробирок используйте пипетку точного дозирования для измерения объема образца для обеспечения необходимого объема.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
 - ARCHITECT iPhenytol Calibrators и Controls должны быть приготовлены в соответствии с процедурами, описанными во вкладышах к ним.
 - Для получения рекомендуемого объема калибраторов ARCHITECT iPhenytol, держа флаконы **вертикально**, внесите 5 капель каждого калибратора в соответствующую чашечку для образцов. Внесите 150 мкл каждого контроля в соответствующую чашечку для образца.
- Загрузите образцы.
 - Более подробная информация относительно загрузки образцов на борт тест-системы содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
- Более подробная информация о принципах функционирования системы приведена в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимального результата важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, описанным 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 содержанием фенитоина, превышающим 40,00 мкг/мл, помечаются кодом ">40.00" и могут быть разведены с помощью Процедуры ручного разведения.

- Разведение вручную производится следующим образом:
 - Рекомендуемая пропорция разведения для теста на фенитоин составляет 1:10.
 - Добавьте 10 мкл образца пациента к 90 мкл калибратора A ARCHITECT iPhenytol.
 - Оператор должен ввести фактор разведения на экране заказа образцов или контролей. Система использует фактор разведения для автоматической калькуляции концентрации образца до разведения. Этот результат (до введения фактора разведения) должен быть не менее 0,50 мкг/мл.
- Более подробная информация относительно заказа разведения содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHITECT iPhenytol, протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в повторях. Отдельный образец контроля фенитоина каждого уровня должен быть протестирован для оценки калибровки анализа. Убедитесь, что значения контролей не выходят за границы установленного диапазона. Калибраторы имеют приоритетную загрузку.
- Диапазон калибровки: 0,0 - 40,0 мкг/мл.
- После принятия и сохранения результатов калибровки ARCHITECT iPhenytol все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев когда:
 - используется набор реагентов с новым серийным номером
 - результаты контролей выходят за границы допустимого диапазона.
- Подробная информация о калибровке анализа содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования по исследованию контроля для работы с ARCHITECT iPhenytol заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Если принятые в Вашей лаборатории методы контроля требуют более частого использования контролей, соблюдайте требования этих методов.

Каждая лаборатория должна установить собственный диапазон значений контролей для мониторинга допустимых характеристик анализа. Если контроль находится вне пределов допустимого диапазона, результаты тестирования соответствующих образцов

признаются недействительными и требуется повторное тестирование. Может потребоваться также повторная калибровка.

Проверка параметров анализа

Информация относительно протоколов по проверке параметров, указанных в данном вкладыше, содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В. Анализ ARCHITECT iPhenitoин относится к методической группе 2.

Используйте калибраторы ARCHITECT iPhenitoин вместо MasterCheck, как описано в Приложении В Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчёт результатов

Анализ ARCHITECT iPhenitoин использует метод обработки данных по соответствию четырехпараметрической логистической кривой (4 PLС, Y-единица массы) для создания калибровочной кривой.

Флажки

Некоторые результаты могут содержать информацию в поле Флажки. Более подробное описание разновидностей флажков, которые могут появляться в этом поле, содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерений (Сообщаемый диапазон)

Диапазон измерений анализа ARCHITECT iPhenitoин находится в пределах от 0,50 мкг/мл до 40,00 мкг/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если результаты анализа ARCHITECT iPhenitoин не совпадают с клинической картиной, рекомендуется дополнительное тестирование для подтверждения результатов.
- Для диагностических целей результат анализа необходимо интерпретировать с учетом других данных: напр., с симптоматикой, результатами других тестов, клинической картиной и т. п.
- В соответствии с рекомендациями производителя сбор образцов у пациентов, получающих фосфениитоин, следует производить по крайней мере через 2 часа после внутривенного введения (ВВ) и через 4 часа после внутримышечного введения (ВМ) препарата. Концентрация фениитоина, измеренная до полного превращения фосфениитоина, не будет отражать итогового уровня фениитоина.¹⁰
- Образцы крови пациентов, получавших препараты на основе моноклональных мышиных антител в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антимышινные антитела (НАМА).^{11,12} Такие образцы в случае применения аналитических наборов, в которых используются моноклональные мышиные антитела, могут приводить к ошибочно завышенным или заниженным значениям.¹²
- Находящиеся в сыворотке гетерофильные антитела, которые могут взаимодействовать с иммуноглобулинами, входящими в состав реагентов, обладают способностью создавать помехи иммуноанализу *in vitro*.¹³ Присутствие гетерофильных антител в образце пациента может вызвать аномальные результаты анализа. Для определения точного диагноза может потребоваться дополнительная информация.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Показана строгая корреляция уровня фениитоина в сыворотке крови с его терапевтическим и токсическим эффектами.¹⁴ В соответствии с клиническими наблюдениями при почечной недостаточности фениитоин более токсичен.¹⁵ Фениитоин оказывает токсическое действие главным образом на центральную нервную систему. Токсические уровни могут вызывать нистагм, головокружение, атаксию, психозы и даже судороги.² При длительном приеме фениитоина развиваются гиперплазия десен,¹⁶ анемия¹⁷ и остеопения.¹⁸ Частота и тяжесть дозозависимых токсических эффектов увеличиваются при уровне препарата в сыворотке крови выше 20 мкг/мл. У большинства пациентов оптимальное противосудорожное действие фениитоина достигается при его концентрации в сыворотке 10-20 мкг/мл.^{14,19}

Информация относительно правильной дозировки препарата и времени взятия образцов для определения концентрации фениитоина содержится во вкладышах в упаковке препарата или в настольном справочнике врача (Physicians' Desk Reference®).

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Анализ ARCHITECT iPhenitoин рассчитан с воспроизводимостью ≤ 10% общего КВ.

Анализ воспроизводимости проводили в соответствии с протоколом EP5-A2²⁰ Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, бывший NCCLS). Abbott Immunoassay-MCC (жидкий) (уровни 1, 2 и 3) и три панели сыворотки крови человека тестировали с использованием трёх наборов реагентов в двух повторях, дважды в день, в течение 20 дней на трёх анализаторах. Каждый набор реагентов использовался с одной калибровкой на протяжении исследования. Данные этого исследования обобщены в следующих таблицах.*

Образец	Аппа- рат		Серия реагента	n	Среднее Внутри серии			Суммарный показатель	
					(мкг/мл)	СКО	%КВ	СКО	%КВ
Уровень 1	1	1	80	6,75	0,18	2,67	0,19	2,81	
	2	2	80	6,91	0,20	2,89	0,21	3,04	
	3	3	80	6,92	0,19	2,75	0,20	2,89	
Уровень 2	1	1	80	13,66	0,34	2,49	0,35	2,56	
	2	2	80	14,25	0,35	2,46	0,40	2,81	
	3	3	80	13,99	0,37	2,64	0,43	3,07	
Уровень 3	1	1	80	24,11	0,63	2,61	0,72	2,99	
	2	2	80	24,16	0,53	2,19	0,87	3,60	
	3	3	80	24,09	0,76	3,15	0,82	3,40	
Панель 1	1	1	80	9,74	0,26	2,67	0,28	2,87	
	2	2	80	10,13	0,21	2,07	0,29	2,86	
	3	3	80	10,00	0,23	2,30	0,30	3,00	
Панель 2	1	1	80	19,60	0,56	2,86	0,58	2,96	
	2	2	80	20,00	0,48	2,40	0,65	3,25	
	3	3	80	19,87	0,55	2,77	0,65	3,27	
Панель 3	1	1	80	31,10	1,06	3,41	1,16	3,73	
	2	2	80	29,58	0,56	1,89	1,10	3,72	
	3	3	80	30,27	0,91	3,01	1,34	4,43	

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

Выход

Анализ ARCHITECT iPhenitoин разработан со средним выходом 100 ± 10%.

Было исследовано пять образцов сыворотки крови и пять образцов плазмы крови, при добавлении фениитоина в образцы в концентрациях 0, 4, 8, 20 и 30 мкг/мл. Концентрация фениитоина определялась с помощью анализа ARCHITECT iPhenitoин, и рассчитывался процент выхода. Средний процент выхода анализа ARCHITECT iPhenitoин для сыворотки крови составил от 91% до 94%, а для плазмы крови от 90% до 95%. Общее среднее значение выхода для сыворотки и плазмы крови составило 93%.*

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

Линейность

Анализ ARCHITECT iPhenitoин разработан со средним выходом 100 ± 10% ожидаемых результатов для разведённых образцов.

Исследование линейности проводилось путём разведения трёх образцов сыворотки крови и трёх образцов плазмы крови калибратором А ARCHITECT iPhenitoин. Концентрация фениитоина определялась с помощью анализа ARCHITECT iPhenitoин, и рассчитывался результирующий процент выхода. Данные этого исследования обобщены в следующих таблицах.*

ARCHITECT iPhenytoin образцы сыворотки

Образец	Фактор разведения	Набл. концентрация (мкг/мл)	% выхода ^a
1	Неразведённый	32,70	—
	1:2	16,20	99
	1:6	5,31	97
	1:10	3,25	99
2	Неразведённый	32,68	—
	1:2	17,63	108
	1:6	5,91	108
	1:10	3,38	103
3	Неразведённый	31,44	—
	1:2	16,89	107
	1:6	5,50	105
	1:10	3,34	106
Общее среднее = 104			

ARCHITECT iPhenytoin образцы плазмы

Образец	Фактор разведения	Набл. концентрация (мкг/мл)	% выхода
1	Неразведённый	33,12	—
	1:2	17,43	105
	1:6	5,64	102
	1:10	3,25	98
2	Неразведённый	34,49	—
	1:2	17,52	102
	1:6	5,68	99
	1:10	3,30	96
3	Неразведённый	34,13	—
	1:2	17,01	100
	1:6	5,68	100
	1:10	3,53	103
Общее среднее = 101			

^a %выхода = $\frac{\text{Итог. развед. конц. (мкг/мл)} \times \text{фактор развед.}}{\text{Итог. неразвед. конц. (мкг/мл)}} \times 100$

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

Чувствительность

Чувствительность определялась как предел обнаружения (ПО). Предел пустой пробы (ПП) и ПО анализа ARCHITECT iPhenytoin определялись с помощью CLSI протокола EP17-A²¹ с использованием пропорций ложно позитивных (α), менее 5% и ложно негативных (β), менее 5%. Эти определения осуществлялись с использованием одного образца пустой пробы (60 повторов) и пяти образцов фенитоина низкого уровня (15 повторов в каждом); ПП = 0,02 мкг/мл и ПО = 0,05 мкг/мл.*

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

Специфичность

Специфичность анализа ARCHITECT iPhenytoin определялась путём изучения перекрестной реактивности веществ со сходной химической структурой или конкурентно используемых, что может вызвать потенциальную интерференцию с анализом ARCHITECT iPhenytoin. Специфичность анализа определялась путём добавления каждого тестируемого вещества к образцам сыворотки крови человека, содержащим фенитоин в концентрациях 9,37 и 20,23 мкг/мл. Среднее значение наблюдаемой при исследовании интерференции составило от 0% до 1,6%.*

Тестируемое вещество	Концентрация (мкг/мл)
5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH)	5
5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin glucuronide (p-HPPH glucuronide)	100
Oxaprozin	230
+/-Mephenytoin	100
+/-Nirvanol,(5-ethyl-5-phenylhydantoin)	100

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях могут отличаться от приведенных выше.

Другие тестируемые вещества

Специфичность анализа определялась путём добавления 40 и 60 мкг/мл фосфенитоина, фосфатного эфира антиконвульсанта фенитоина, в образцы сыворотки крови. Среднее значение наблюдаемой интерференции составило 1,0%.*

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

Интерференция

Потенциальная интерференция анализа ARCHITECT iPhenytoin с перечисленными ниже веществами рассчитывалась со средним выходом $100 \pm 10\%$ контрольных результатов на указанных уровнях. Исследование, основанное на протоколе CLSI EP7-A²², было проведено с помощью анализа ARCHITECT iPhenytoin. К образцам сыворотки с концентрациями фенитоина 10 и 20 мкг/мл были добавлены следующие потенциально интерферирующие вещества. Среднее значение интерференции в данном исследовании колебалось от 96,6 до 109,5%.*

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация
Триглицериды	2500 мг/дл
Гемоглобин	500 мг/дл
Билирубин	15 мг/дл
Низкий белок	3 г/дл
Высокий белок	10 г/дл

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

Оценка других потенциально интерферирующих веществ

Анализ ARCHITECT iPhenytoin разработан со средним выходом $100 \pm 10\%$ в присутствии НАМА и ревматоидного фактора (RF).

В этом исследовании анализ ARCHITECT iPhenytoin оценивался тестированием образцов, содержащих НАМА и RF, на предмет дальнейшего определения клинической специфичности. Пять НАМА-позитивных и пять RF-позитивных образцов оценивались для % выхода фенитоина, добавленного в каждый образец в концентрациях 10 и 20 мкг/мл. Средний % выхода образцов, содержащих НАМА, колебался от 99,0 до 100,9%, а для образцов, содержащих RF - от 100,4 до 103,8%.*

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

Метод сравнения

Анализ ARCHITECT iPhenytoin разработан с угловым коэффициентом $1,0 \pm 0,1$ и коэффициентом корреляции образцов (r) $\geq 0,95$ при сравнении с анализом AxSYM Phenytoin. Образцы сыворотки крови были исследованы с помощью метода регрессии Passing-Bablok³ и обобщены в следующей таблице.*

ARCHITECT iPhenytoin vs AxSYM Phenytoin

Кол-во образцов	Угловой коэффициент (95% ДИ ^b)	Пересечение (95% ДИ)	Козфф. корр-ции
148	0,991 (от 0,974 до 1,008)	-0,244 (от -0,371 до -0,090)	0,994

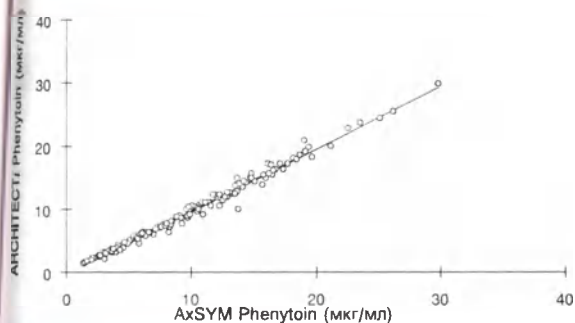
Диапазон образца (ARCHITECT) = 1,46 мкг/мл - 29,76 мкг/мл

Диапазон образца (AxSYM) = 1,44 мкг/мл - 29,87 мкг/мл

^a Метод линейной регрессии без специальных допущений относительно распределения образцов и ошибок при измерении.²³

^b Доверительный интервал (ДИ)

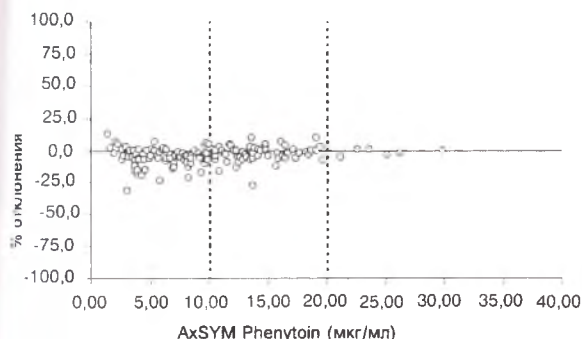
ARCHITECT iPhenytoin vs AxsYM Phenytoin



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

Анализ отклонений ARCHITECT iPhenytoin vs. AxsYM Phenytoin был проведен на 148 образцах с диапазоном концентраций от 1,46 до 29,76 мкг/мл и от 1,44 до 29,87 мкг/мл соответственно. Для пояснения отличий между двумя анализами приведены следующие репрезентативные данные. Среднее отклонение анализа ARCHITECT vs. AxsYM в этом исследовании составило -4,33%. 95% доверительный интервал среднего отклонения был от -17,84 до 9,17%. При типичном терапевтическом диапазоне при терапии фенитоином (10 - 20 мкг/мл, как и у AxsYM), среднее отклонение было -2,73% при 95% доверительном интервале от -14,61 до 9,15%. Результаты исследования обобщены ниже.* Вертикальные линии отображают типичный терапевтический диапазон при терапии фенитоином.

ARCHITECT iPhenytoin % отклонения к AxsYM Phenytoin



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

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. Diphenylhydantoin: relation of anticonvulsant effect to concentration in serum. In: Woodbury DM, Penry JK, editors. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press, 1972;193-209.
2. Kutt H, Winters W, Kokenge R, et al. Diphenylhydantoin, metabolism, blood levels and toxicity. *Arch of Neurol* 1964;11:642-8.
3. Porter RJ, Layzer RB. Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man. *Arch Neurol* 1975;32:298-303.
4. Penry JK, Newmark ME. The use of antiepileptic drugs. *Ann Intern Med* 1979;90:207-18.
5. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
6. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
7. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
8. 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.
9. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, et al. *The Quality of Diagnostic Samples*. Darmstadt, Germany: GfT Verlag;2001:40-1.
10. Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clin Pharmacokinetic* 2003;42(1):33-58.
11. Schreff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
12. 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.
13. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: A problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
14. Buchthal F, Svensmark O. Serum concentrations of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 1971;74:117-36.
15. Roberts WL, Rainey PM. Interference in immunoassay measurement of total and free phenytoin in uremic patients: A reappraisal. *Clin Chem* 1993;39(9):1872-7.
16. Hyman GA, Sommers SC. The development of Hodgkin's disease and lymphoma during anticonvulsant therapy. *Blood* 1966;28(3):416-27.
17. De Vries SI. Haematological aspects during treatment with anticonvulsant drugs. *Epilepsia* 1965;6:1-15.
18. Dent CE, Richens A, Rowe DJF, et al. Osteomalacia with long term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970;4:69-72.
19. Kutt H. Diphenylhydantoin: relation of plasma levels to clinical control. In: Woodbury DM, Penry JK, editors. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press, 1972;211-8.
20. 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.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation: Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A. Wayne, PA:NCCLS, 2004.
22. 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.
23. 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.

Дополнительная литература

Physicians' Desk Reference, 58th Edition, Montvale, NJ: Medical Economics Co Inc., 2004.

Все торговые марки являются собственностями своих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL
60064 USA



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

Произведено DENKA SEIKEN CO., LTD. Tokyo, Japan
для Abbott Diagnostics Division

Дистрибьюторы:

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

ABBOTT,
65205 Wiesbaden, Germany



ABBOTT
Diagnostics Division

Июль 2007

©2007 Abbott Laboratories

ARCHITECT

SYSTEM

RU

*i*Phenytoin

REF 1P34-01

S1P34R

IVD

CE

*i*Phenytoin

Calibrators

 Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA

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

 **ABBOTT**
Diagnostics Division

Используемые символы

REF	Регистрационный номер	CAL A	Калибратор (A - F)
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i>		Хранить при температуре 2-8°C
	ВНИМАНИЕ: См. прилагаемую документацию	LOT	Номер серии упаковки
			Срок годности
EC REP	Авторизованный представитель		Производитель

Произведено DENKA SEIKEN CO., LTD.
Tokyo, Japan
для Abbott Diagnostics Division

Дистрибьюторы:
Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA
и
ABBOTT,
65205 Wiesbaden, Germany

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT iPhenytoin Calibrators предназначены для калибровки системы ARCHITECT iPhenytoin с опцией протокола STAT при количественном определении фенитоина в сыворотке и плазме крови человека.

Более подробная информация содержится в инструкции к тест-системе ARCHITECT iPhenytoin и в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (4,0 мл каждый) калибраторов ARCHITECT iPhenytoin Calibrators. Калибраторы A-F содержат сыворотку крови человека, нереактивную на HBsAg, HIV-1 Ag или HIV-1 RNA, анти-HCV и анти-HIV-1/HIV-2.

Калибраторы B-F содержат фенитоин. Консерванты: азид натрия, ProClin 300 и ProClin 950.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация фенитоина	
	(мкг/мл) или (мг/л)	(мкмоль/л)
CAL A	0,0	0,0
CAL B	2,5	9,9
CAL C	5,0	19,8
CAL D	10,0	39,6
CAL E	20,0	79,2
CAL F	40,0	158,4

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные калибраторы приготовлены гравиметрически с использованием референсного стандарта USP для фенитоина. Калибраторы ARCHITECT iPhenytoin Calibrators соотнесены с внутренними референсными калибраторами.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностике *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT iPhenytoin Calibrators остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.

-  **ВНИМАНИЕ:** данный продукт содержит компоненты, которые изготовлены из биоматериалов человека и/или могут быть потенциально инфекционными. Полный перечень содержится в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные из биоматериалов человека или инактивированных микроорганизмов, не инфицированы. В связи с этим, все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. С реагентами и полученными от человека образцами следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы следует соблюдать требования правил биологической безопасности, уровень 2², или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}

- Калибраторы содержат метилизотиазолон, которые являются компонентами консерванта ProClin и классифицируются Директивами Европейского сообщества (ЕС) как: Раздражающие Вещества (Xi). Ниже приведена классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 Может вызвать сенсибилизацию при контакте с кожей.
- S24 Избегать контакта с кожей.
- S35 Материал и контейнер должны быть утилизированы с соблюдением соответствующих мер биобезопасности.
- S37 Носить защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

-  Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Калибраторы могут использоваться сразу после извлечения их из холодильника (2-8°C).
- Перед употреблением перемешайте их, аккуратно переворачивая флаконы (5-10 раз). После каждого использования закройте флаконы плотно крышками и поместите обратно в холодильник (2-8°C).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fourth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, May 1999.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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.

ProClin является собственностью своего владельца.

Май 2007

©2007 Abbott Laboratories

ARCHITECT**SYSTEM****ru***i*Phenobarbital**REF** 1P33**B1P33R**

48-1671/R2

*i*Phenobarbital

За дополнительной информацией
по продукту обращайтесь в
местную службу технической поддержки

Перед употреблением продукта внимательно прочитайте данную инструкцию. Следуйте рекомендациям, приведённым в данной инструкции. При отклонении от указаний по использованию данной инструкции надёжность результатов теста не гарантируется.

Смотрите выделенные изменения**Ревизия: октябрь 2008**

Используемые символы

REF	Регистрационный номер набора	SN	Номер серии
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
LOT	Номер серии упаковки	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
	Срок годности	SEPTUM	Мембрана
	Хранить при температуре 2-8°C	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышки
	См. инструкции по эксплуатации	REAGENT LOT	Тест-система
EC REP	Авторизованный представитель	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа
	Производитель	CONTROL NO.	Номер контроля

Подробное описание используемых символов содержится в разделе **РЕАГЕНТЫ**.

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT iPhenobarbital

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT iPhenobarbital является хемилюминисцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) *in vitro* для количественного определения фенобарбитала - антиконвульсанта и седативно-гипнотического препарата - в сыворотке и плазме крови человека на анализаторе ARCHITECT i с опцией протокола STAT. Получаемые данные применяются для диагноза и лечения передозировки фенобарбиталом и для контроля уровня фенобарбитала при лечении этим препаратом.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА И ЕГО НАЗНАЧЕНИЕ

Применение фенобарбитала для лечения эпилепсии, особенно при центральных моторных, сенсорных и больших судорожных припадках, было предложено в 1912 г.¹ Фенобарбитал связывается с плазматическими и тканевыми белками.² Мониторинг уровня фенобарбитала в сыворотке крови делает лечение пациентов этим препаратом более эффективным, помогая врачу подобрать правильную дозировку.³ Кроме того, из-за узкого терапевтического диапазона и широкой межиндивидуальной вариабельности скорости метаболизма и клиренса фенобарбитала необходимо определять уровни его концентрации в крови пациентов.⁴

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Анализ ARCHITECT iPhenobarbital является одноступенчатым иммуноанализом в режиме STAT по количественному определению концентрации фенобарбитала в сыворотке или плазме крови человека с использованием технологии CMIA и гибких протоколов анализа Chemiflex.

Образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к фенобарбиталу, и акридин-меченый конъюгат фенобарбитала смешиваются и образуют реакционную смесь. Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к фенобарбиталу, связываются с фенобарбиталом, присутствующим в образце, и акридин-меченый конъюгат фенобарбитала. После промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминисцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs). Между количеством фенобарбитала 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

ARCHITECT iPhenobarbital Reagent Kit (1P33)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл) микрочастиц, сенсibilизированных козьими анти-мышинными (мышинные, моноклональные) антителами к фенобарбиталу, в TRIS-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Консервант: ProClin 300.
- **CONJUGATE** 1 флакон (5,9 мл) акридин-меченого конъюгата фенобарбитала в MEC буфере с сурфактантом. Минимальная концентрация: 1,2 нг/мл. Консервант: ProClin 300.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Пре-триггерный раствор содержит 1,32% (вес/объем) перекиси водорода.

ARCHITECT i Trigger Solution

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

ARCHITECT i Wash Buffer

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ

- **IVD** Для диагностики *In Vitro*.

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются материалы, полученные от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными, с ними следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами,

полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).⁵ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил Биологической Безопасности, Уровень 2⁶, или использовать другие методы обеспечения Биологической Безопасности.^{7,8}

- Все компоненты содержат метилизотиазолон, являющиеся компонентами ProClin и классифицирующиеся Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающие Вещества (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 Может вызвать раздражение кожи при контакте.
- S24 Избегать попадания на кожу.
- S35 Флакон и его содержимое утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S37 Использовать защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите врачу контейнер или этикетку.

- Более подробная информация о мерах предосторожности при работе системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.
- Для продуктов, которые в соответствии с пересмотренной директивой Европейского Сообщества 1999/45/ЕС не классифицируются как опасные, также существует список факторов риска, который выдается по требованию.

Меры предосторожности при работе

- Не используйте тест-системы после истечения срока годности.
- **Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.**
- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT iPhenobarbital на борт системы в первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. Более подробная информация о перемешивании микрочастиц содержится в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа данной инструкции.
- **НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также чтобы обеспечить целостность реагента.** Правильность результатов анализа не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.
- Надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами, это предохранит от контаминации.
- После установки мембраны на флаконе с реагентом не переворачивайте флакон, иначе реагент вытечет, и это может повлиять на правильность результата анализа.
- Со временем остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычно сухие соли, не влияющие на качество анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности при работе системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкции по хранению

- **2°C** Набор реагентов ARCHITECT iPhenobarbital должен храниться при температуре 2-8°C в вертикальном положении и может использоваться сразу после извлечения из холодильника, где он хранился при температуре 2-8°C.
- При соблюдении правил обращения и хранения реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.
- Набор реагентов ARCHITECT iPhenobarbital может храниться на борту системы ARCHITECT i с опцией протокола STAT в течение максимум 30 дней. После 30 дней нахождения на борту тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT *i* или вне её. Вне системы храните реагенты при температуре 2-8°C (с мембранами и сменными крышечками) в вертикальном положении. Вне системы рекомендуется хранить реагенты в их оригинальных лотках и коробках, чтобы обеспечить их вертикальное положение. Если флакон с микрочастицами хранился в холодильнике вне системы не в вертикальном положении (с установленной мембраной), тест-система не пригодна для использования. Более подробная информация о загрузке реагентов находится в Разделе 5 Руководства по эксплуатации анализатора ARCHITECT.

Показатели порчи реагентов

Если значение образца контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче реагентов или технических неполадках с оборудованием. Результаты сопряженных исследований неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Информация об устранении неисправностей находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- До начала проведения анализа на системе ARCHITECT *i* с опцией протокола STAT должен быть установлен файл анализа ARCHITECT *i*Phenobarbital из CD-ROM Приложения C к анализу на ARCHITECT *i*. Более детальная информация об установке файла анализа, просмотре и редактировании параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.
- Информация о распечатке параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание процедур системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.
- По умолчанию единицей измерения результатов анализа ARCHITECT *i*Phenobarbital является мкг/мл. Альтернативная единица измерения мкмоль/л может быть выбрана изменением параметра анализа "Result concentration units". Система использует следующую формулу конверсии: Формула конверсии: (Концентрация в мкг/мл) x (4,31) = мкмоль/л

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Перечисленные ниже виды пробирок для сбора образцов были проверены на возможность использования их в анализе ARCHITECT *i*Phenobarbital. Другие виды пробирок для сбора образцов, включая пробирки с гелевым разделителем, не тестировались для этого анализа.

- Сыворотка крови человека
- Плазма крови человека, собранная в:
 - литий гепарин
 - калиевая соль EDTA
 - натрий гепарин
 - натрий EDTA
 - моногидрат оксалата калия
- Жидкие антикоагулянты могут действовать как разбавители, что может привести к низким значениям концентрации в отдельных образцах пациентов.
- Система ARCHITECT *i* не может определять тип образца. В обязанности оператора входит определение правильности типов образцов в анализе ARCHITECT *i*Phenobarbital.

Состояние образцов

- Не используйте следующие образцы:
 - инактивированные нагреванием
 - сильно гемолизированные
 - образцы с явным микробным заражением
 - образцы, взятые от трупов, или любые другие жидкости, кроме цельной крови
- Для получения правильных результатов из сыворотки и плазмы крови должны быть удалены фибрин, эритроциты или другие взвешенные частицы. В образцах сыворотки пациентов, получающих антикоагуляционную или тромболитическую терапию, может быть фибрин из-за того, что образование сгустков не закончилось.
- Чтобы избежать перекрёстной контаминации, с образцами пациентов обращайтесь осторожно. Рекомендуется использование одноразовых липеток и наконечников для пипеток.

- Для получения правильных результатов проверьте все образцы на наличие пузырьков. Удалите пузырьки аппликатором до начала тестирования. Используйте новый аппликатор для каждого образца, это предотвратит перекрёстную контаминацию.

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора сыворотки и плазмы крови. Гравитационного отделения (без центрифугирования) недостаточно при подготовке образцов.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы, медленно вращая пробирку или перевернув их 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивать образцы, пока они не станут полностью однородными.
- Для получения правильных результатов до проведения анализа образцы должны быть помещены в центрифужную пробирку и отцентрифугированы, если
 - в них есть фибрин, эритроциты или другие взвешенные частицы
 - требуется повторное тестирование или
 - они были заморожены и разморожены.

Поместите очищенные образцы в чашечку для образцов или новую пробирку.

- Отцентрифугированные образцы с липидным слоем на поверхности необходимо перенести в чашечку для образца или новую пробирку. Соблюдайте осторожность, избегайте перенесения липидного слоя вместе с образцом.

Хранение

- Образцы могут храниться с или без сгустков или эритроцитов до двух дней при комнатной температуре.⁹ Образцы без сгустков или эритроцитов могут храниться до восьми дней охлаждёнными при температуре 2-8°C.
- Сыворотка или плазма крови могут храниться в течение шести месяцев при температуре -20°C или ниже.⁹

Транспортировка

- Рекомендуется перед транспортировкой отделить образцы от сгустков или эритроцитов.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с государственными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы могут перевозиться при температуре окружающей среды или на сухом или мокром льду. Не превышайте сроков хранения, указанных выше.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1P33 ARCHITECT *i*Phenobarbital Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- Система ARCHITECT *i* с опцией протокола STAT
- 6L81 ARCHITECT *i* [ASSAY CD-ROM] - США - Приложение C
- 8K30 ARCHITECT *i* [ASSAY CD-ROM] - WW (кроме US) - Приложение C
- 1P33-01 ARCHITECT *i*Phenobarbital Calibrators
- 6E20-10 Abbott Immunoassay-MCC (жидкий) или другие коммерческие контроли
- ARCHITECT *i* PRE-TRIGGER SOLUTION
- ARCHITECT *i* TRIGGER SOLUTION
- ARCHITECT *i* WASH BUFFER
- ARCHITECT *i* REACTION VESSELS
- ARCHITECT *i* SAMPLE CUPS
- ARCHITECT *i* SEPTUM
- ARCHITECT *i* REPLACEMENT CAPS
- Пипетки или наконечники для пипеток (опционно)

Информация о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура проведения анализа

- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT iPhenobarbital на борт системы в первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. После загрузки микрочастиц на борт системы первый раз дальнейшее перемешивание не требуется.
- **Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.**
- Визуально проверьте, ресуспендировались ли микрочастицы. Если микрочастицы все ещё прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
- **Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Свяжитесь с местным представителем компании Abbott.**
- После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Более подробная информация о помещении мембраны на флакон находится в разделе **Меры предосторожности** данной инструкции.
- Загрузите набор реагентов ARCHITECT iPhenobarbital в систему ARCHITECT i с опцией протокола STAT.
- Проверьте наличие всех необходимых для анализа реагентов.
- Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Более подробная информация о заказе калибровок находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Введите заявку на тесты.
 - Информация о заказе образцов пациентов и контролей, а также общая информация о процедурах работы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Минимальный объем образца в чашечке рассчитывается системой и распечатывается на отчете заказа (Order report). Объем одной чашечки для образцов достаточно для проведения только 10 повторов. До начала проведения анализа убедитесь, в что в чашечке для образцов имеется соответствующий объем пробы, чтобы минимизировать испарение.
- Приоритетные образцы: 70 мкл для первого теста ARCHITECT iPhenobarbital плюс 20 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT iPhenobarbital из той же чашечки для образцов.
- ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста ARCHITECT iPhenobarbital плюс 20 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT iPhenobarbital из той же чашечки для образцов.
- При использовании первичных или аликвотных пробирок, используйте также мерную метку для обеспечения достаточного объема образца пациента.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
 - Калибраторы и контроли ARCHITECT iPhenobarbital должны быть приготовлены в соответствии с инструкциями к ним.
 - Для получения рекомендованного объема калибраторов ARCHITECT iPhenobarbital держите флаконы **вертикально** и накапайте по 5 капель каждого калибратора в каждую соответствующую чашечку для образцов. Добавьте 150 мкл каждого контроля в каждую соответствующую чашечку для образцов.
- Загрузите образцы.
 - Более подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
- Более подробная информация о принципах работы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимальных результатов важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, описанных 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 фенобарбитала свыше 80,00 мкг/мл помечены флажком ">80.00" и могут быть разбавлены в соответствии с процедурой ручного разведения.

- Ручное разведение производится следующим образом:
 - Рекомендуется разводить образцы для анализа на фенобарбитал в пропорции 1:10.
 - Добавьте 10 мкл образца пациента к 90 мкл калибратора A ARCHITECT iPhenobarbital.
 - Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа (control order). Система использует фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца до разведения.
- Более подробная информация о заказе разведения находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Для проведения калибровки анализа ARCHITECT iPhenobarbital протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в повторях. Для оценки калибровки анализа необходимо протестировать по одному образцу всех уровней контролем фенобарбитала. Убедитесь, что значения контроля анализа не выходят за рамки установленного диапазона. Калибраторы должны быть загружены в приоритетные позиции.
- Диапазон калибровки: 0,0 - 80,0 мкг/мл.
- После того как калибровка ARCHITECT iPhenobarbital принята и сохранена, могут тестироваться все остальные образцы без дальнейшей калибровки, если не происходит следующее:
 - используется тест-система с новым серийным номером
 - результаты для контролей выходят за границы допустимого диапазона.
- Более подробная информация о проведении калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля анализа ARCHITECT iPhenobarbital заключаются в тестировании по одному контролю всех концентраций каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Соблюдайте правила Вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов. В каждой лаборатории должны быть установлены приемлемые контрольные диапазоны. Если значение контроля выходит за рамки этого диапазона, результаты сопутствующих анализов неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться также повторная калибровка анализа.

Проверка параметров теста

Информация о протоколах проверки параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В. Анализ ARCHITECT iPhenobarbital относится к методологической группе 2.

Используйте калибраторы ARCHITECT iPhenobarbital вместо MasterCheck, как это описано в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вычисление

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

Сигнальные сообщения (Флажки)

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле Флажки. Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерения (Сообщаемый диапазон)

Диапазон измерения анализа ARCHITECT iPhenobarbital - от 1,10 мкг/мл до 80,00 мкг/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если результаты анализа ARCHITECT *i*Phenobarbital не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование, чтобы подтвердить результаты.
- В диагностических целях результаты анализа должны интерпретироваться с учётом других данных; например, симптомы, результаты других тестов, клинические проявления и т.д.
- Структуры амобарбитала и меклобарбитала сходны со структурой фенобарбитала. Эти препараты могут интерферировать с тест-системой ARCHITECT *i*Phenobarbital.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные из моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).^{10,11} Анализы таких образцов на тест-системе, использующей моноклональные мышиные антитела, могут приводить к ошибочно завышенным или заниженным значениям.¹¹
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут реагировать с иммуноглобулинами реагента, интерферируя с *in vitro* иммуноанализами.¹² Присутствие гетерофильных антител в образцах пациентов может служить причиной аномальных значений. Для адекватной диагностики может потребоваться дополнительная информация.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

ВНИМАНИЕ: Значения, полученные разными методами тестирования, не должны использоваться взаимозаменяемо из-за различий методов и перекрёстной реактивности с метаболитами, также не должны применяться факторы коррекции. Поэтому рекомендуется последовательно использовать один метод тестирования индивидуального пациента. Каждая лаборатория должна установить собственный диапазон ожидаемых значений на основе клинического опыта.

Между уровнями концентрации фенобарбитала в сыворотке крови и терапевтическим и токсическим эффектами существует четкая зависимость.¹³ Клинические наблюдения указывают на то, что при почечной недостаточности фенобарбитал более токсичен.¹⁴ Фенобарбитал оказывает токсическое действие главным образом на центральную нервную систему. Токсические уровни концентрации могут вести к нистагму, головокружению и атаксии. У небольшого числа пациентов развивается гиперчувствительность к препарату.¹⁵ У некоторых пациентов при длительном приёме развивается макроцитоз, мегабластная анемия и остеомалация.¹⁶⁻¹⁸ У большинства пациентов максимальное противосудорожное действие достигается при диапазоне уровней концентрации фенобарбитала в сыворотке 15-40 мкг/мл.¹⁹

Информацию о подборе правильной дозировки фенобарбитала и времени взятия образца для анализа на фенобарбитал смотрите во вкладыше производителя к упаковке препарата или в настоящем справочнике врача (Physicians' Desk Reference, PDR).

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

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

Было проведено исследование в соответствии с протоколом EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, бывший NCCLS).²⁰ Контроль Abbott Immunoassay-MCC (жидкий) (уровни 1, 2 и 3) и три панели сыворотки крови человека были протестированы с использованием трёх серий реагентов, в двух повторах, дважды в день, в течение 20 дней, на трёх разных анализаторах. Каждая серия реагентов в этом исследовании использовала свою собственную калибровочную кривую. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Образец	Анали- затор	Серия реагента	Кол.	Средн. конц. (мкг/ мл)	Внутри серии		Суммарный показатель	
					СКО	%КВ	СКО	%КВ
Уровень 1	1	1	80	9,37	0,31	3,31	0,34	3,63
	2	2	80	9,26	0,32	3,46	0,36	3,89
	3	3	80	9,40	0,24	2,55	0,33	3,51
Уровень 2	1	1	80	23,59	0,72	3,05	0,82	3,48
	2	2	80	23,34	0,73	3,13	1,01	4,33
	3	3	80	24,11	0,63	2,61	0,70	2,90
Уровень 3	1	1	80	47,30	1,21	2,56	1,52	3,21
	2	2	80	48,51	1,38	2,84	1,48	3,05
	3	3	80	48,87	1,28	2,62	1,45	2,97
Панель 1	1	1	80	9,64	0,32	3,32	0,33	3,42
	2	2	80	9,46	0,27	2,85	0,35	3,70
	3	3	80	9,68	0,27	2,79	0,32	3,31
Панель 2	1	1	80	37,15	0,97	2,61	1,22	3,28
	2	2	80	37,36	1,06	2,84	1,41	3,77
	3	3	80	38,75	1,13	2,92	1,28	3,30
Панель 3	1	1	80	56,21	1,52	2,70	2,09	3,72
	2	2	80	57,76	2,44	4,22	2,65	4,59
	3	3	80	57,32	1,58	2,76	2,00	3,49

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

В целях оценки воспроизводимости у высшего предела динамического диапазона (80,00 мкг/мл) было проведено исследование с использованием трёх серий реагентов, в двух повторах, дважды в день, в течение пяти дней, на трёх анализаторах. Каждая серия реагентов в этом исследовании использовала свою собственную калибровочную кривую. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Образец	Анали- затор	Серия реагента	Кол.	Средн. конц. (мкг/ мл)	Внутри серии		Суммарный показатель	
					СКО	%КВ	СКО	%КВ
Высокая панель	1	1	20	76,98	1,40	1,82	1,93	2,51
	2	2	20	71,18	2,18	3,06	2,93	4,11
	3	3	20	75,07	3,03	4,04	3,09	4,12

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

Выход

Анализ ARCHITECT *i*Phenobarbital разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$.

Было проведено исследование на базе пяти образцов сыворотки крови и пяти образцов плазмы крови, к которым фенобарбитал добавлялся до получения уровней концентрации 0, 8, 16, 40 и 60 мкг/мл. Концентрация фенобарбитала определялась с помощью анализа ARCHITECT *i*Phenobarbital, был рассчитан полученный в результате процент выхода. Средний процент выхода анализа ARCHITECT *i*Phenobarbital для сыворотки крови был в диапазоне от 94% до 99%, а для плазмы крови - от 95% до 100%, с общим средним значением для сыворотки и плазмы крови - 97%.*

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

Линейность

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

Исследование линейности проводили методом разведения трёх образцов сыворотки крови и трёх образцов плазмы крови калибратором А ARCHITECT *i*Phenobarbital. Концентрация фенобарбитала определялась с помощью анализа ARCHITECT *i*Phenobarbital, был рассчитан полученный в результате процент выхода. Результаты анализа суммированы в таблицах.

ARCHITECT iPhenobarbital образцы сыворотки крови			
Образец	Фактор разведения	Наблюдаемая концентрация (мкг/мл)	% выхода ^а
1	1	76,88	-
	4	19,69	102,4
	10	8,32	108,2
	40	2,28	118,8
2	1	77,82	-
	4	19,31	99,2
	10	7,98	102,5
	40	2,13	109,5
3	1	77,83	-
	4	20,30	104,3
	10	8,03	103,2
	40	2,14	109,8
Среднее = 106,4%			

ARCHITECT iPhenobarbital образцы плазмы крови			
Образец	Фактор разведения	Наблюдаемая концентрация (мкг/мл)	% выхода
1	1	76,09	-
	4	18,65	98,0
	10	7,69	101,1
	40	2,00	105,1
2	1	78,36	-
	4	19,31	98,6
	10	8,07	103,0
	40	2,17	111,0
3	1	73,68	-
	4	20,16	109,4
	10	7,82	106,1
	40	2,18	118,2
Среднее = 105,6%			

$$\% \text{выхода} = \frac{\text{Наблюдаемая концентрация разведённого образца (мкг/мл)} \times \text{Фактор разведения}}{\text{Наблюдаемая концентрация неразведённого образца (мкг/мл)}} \times 100$$

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

Чувствительность
Аналитическая чувствительность
 Аналитической чувствительностью считается нижний предел выявления, она определяется как среднее значение фоновой пробы плюс СКО, полученное на фоновой пробе, и умноженное на два. Анализ ARCHITECT iPhenobarbital разработан так, чтобы иметь чувствительность ≤ 1,10 мкг/мл.

Предел фона (ПФ) и Предел выявления (ПВ)
 ПФ и ПВ анализа ARCHITECT iPhenobarbital были определены в соответствии с протоколом EP17-A²¹ CLSI при ложно положительных (α) менее 5% и ложно отрицательных (β) менее 5%. Исследование было проведено с использованием одной фоновой пробы (60 повторов) и пяти образцов с низкой концентрацией фенобарбитала (в 15 повторах каждый); ПФ = 0,15 мкг/мл и ПО = 0,34 мкг/мл.*

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

Специфичность
 Специфичность анализа ARCHITECT iPhenobarbital определили, изучив перекрёстную реактивность веществ, химическая структура или параллельный приём которых могут быть причиной потенциальной интерференции с анализом ARCHITECT iPhenobarbital. Специфичность анализа была определена методом добавления каждого вещества к образцам сыворотки крови с уровнями фенобарбитала 15 и 40 мкг/мл. Средняя наблюдаемая во время исследования интерференция была в диапазоне от -0,2% до 5,5%*, кроме амобарбитала и мефобарбитала. Средняя наблюдаемая во время исследования интерференция амобарбитала была 21,9%*, а мефобарбитала - > 100,0%.*

Вещество	Концентрация (мкг/мл)
Amitriptyline	25
Amobarbital ^а	30
Aprobarbital	100
Barbital	100
Butabarbital	100
Carbamazepine-10,11-epoxide	240
Chlordiazepoxide	100
Chlorpromazine	100
Chlorazepate	100
Ethotoin	300
5-Ethyl-5-phenylhydantoin	200
p-Hydroxyphenobarbital	22
Imipramine	20
Mephobarbital ^а	15
Methsuximide	150
Pentobarbital	100
Phenytoin	300
Primidone	200
Secobarbital	25
Thiopental	100

^а Более подробная информация содержится в разделе **ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ** данной инструкции.

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

Интерференция
 Потенциальная интерференция в анализе ARCHITECT iPhenobarbital следующих веществ имеет средний выход 100 ± 10% от контрольных результатов на указанных уровнях. Было проведено исследование для анализа ARCHITECT iPhenobarbital в соответствии с протоколом EP7-A2²² CLSI. К образцам сыворотки крови с уровнями концентрации фенобарбитала 15 и 40 мкг/мл добавляли следующие потенциально интерферирующие вещества. Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне от 92,1% до 101,2%.*

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация
Триглицериды	2500 мг/дл
Гемоглобин	500 мг/дл
Билирубин	15 мг/дл
Низкий белок	3 г/дл
Высокий белок	10 г/дл

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

Оценка других потенциально интерферирующих веществ
 Анализ ARCHITECT iPhenobarbital разработан так, чтобы иметь средний выход 100 ± 10% в присутствии НАМА и ревматоидного фактора (РФ).

Было проведено исследование, в котором анализом ARCHITECT iPhenobarbital тестировались образцы с НАМА и РФ с целью определения клинической специфичности. Пять положительных на НАМА образцов и пять образцов, положительных на РФ, были протестированы на процент выхода, при этом в каждый образец был добавлен фенобарбитал в концентрациях 15 и 40 мкг/мл. Средний процент выхода для образцов с НАМА был в диапазоне от 97,0% до 100,1%, а для образцов с РФ - от 99,3% до 99,6%.*

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

Метод сравнения

Анализ ARCHITECT iPhenobarbital разработан так, чтобы при сравнении с анализом AxSYM Phenobarbital для образцов сыворотки крови иметь угол наклона $1,00 \pm 0,15$ и коэффициент корреляции (r) $\geq 0,95$. Было проведено исследование образцов сыворотки крови. Данные этого исследования были проанализированы с помощью метода регрессии Passing-Bablok^a и суммированы в таблице ниже.*

ARCHITECT iPhenobarbital vs. AxSYM Phenobarbital

Кол. наблюдений	Угол наклона (95% ДИ ^b)	Пересечение (95% ДИ)	Коефф. корреляции
132	0,93 (от 0,91 до 0,95)	-0,44 (от -0,80 до -0,18)	1,0

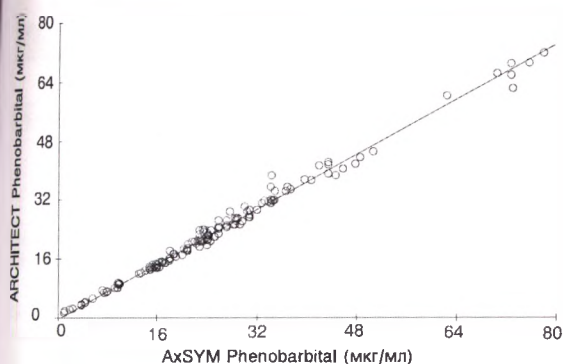
Диапазон результатов в образцах (ARCHITECT) = 1,42 мкг/мл - 71,65 мкг/мл

Диапазон результатов в образцах (AxSYM) = 1,10 мкг/мл - 78,25 мкг/мл

a Метод линейной регрессии без специальных допущений относительно распределения образцов и ошибок при измерении.²³

b Доверительный интервал

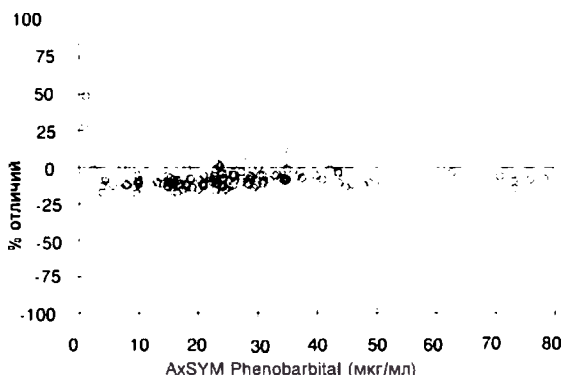
ARCHITECT iPhenobarbital vs AxSYM Phenobarbital



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

Анализ отличий анализа ARCHITECT iPhenobarbital vs. AxSYM был проведен на тех же 132 образцах с концентрацией в диапазоне от 1,42 мкг/мл до 71,65 мкг/мл и 1,10 мкг/мл до 78,25 мкг/мл соответственно. Следующие репрезентативные данные дают представление о разнице между этими двумя тест-системами. Среднее расхождение между ARCHITECT vs. AxSYM в соответствии с данным исследованием было -8,1%. 95%-ый доверительный интервал среднего расхождения составил от -23,9 до 7,7%. В обычном терапевтическом диапазоне при лечении фенобарбиталом (10 - 40 мкг/мл по результатам теста AxSYM) среднее отклонение было -8,7% с 95%-м доверительным интервалом -18,9% - 1,5%. Результаты этого исследования суммированы в следующем графике.* Вертикальные линии показывают обычный терапевтический диапазон при лечении фенобарбиталом.

% отклонений ARCHITECT iPhenobarbital vs AxSYM Phenobarbital



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

БИБЛИОГРАФИЯ

- Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. Phenobarbital: Relation of serum concentration to control of seizures. In: Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York, NY: Raven Press, 1972: 335-43.
- Glazko AJ. Antiepileptic drugs: Biotransformation, metabolism, and serum half-life. *Epilepsia* 1975;16:367-91.
- Kutt H, Penry JK. Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1974;31:283-8.
- Waddell WJ, Butler TC. The distribution and excretion of phenobarbital. *J Clin Invest* 1957;36(1):1217-26.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, *Bloodborne pathogens*.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Third Edition. Geneva: World Health Organization; 2004.
- 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.
- Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, et al. *The Quality of Diagnostic Samples*. Darmstadt, Germany: GIT Verlag; 2001:40-1.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Acta Endocrinol* 1985;45:87985.
- 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.
- Boscato LM, Stuart MC. - гетерофильных антител a Problem for all Immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (Dilantin) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960;1:373-84.
- Butler TC, Mahaffee C, Waddell WJ. Phenobarbital: studies of elimination, accumulation, tolerance, and dosage schedules. *J Pharmacol Exp Ther* 1954;111:425-35.
- Svensmark O, Buchthal F. Accumulation of phenobarbital in man. *Epilepsia* 1963;4:199-206.
- McGeachy TE, Bloomer WE. The phenobarbital sensitivity syndrome. *Am Med* 1953;14:600-4.
- Dent CE, Richens A, Rowe DJF, et al. Osteomalacia with long term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970;4:69-72.
- Hawkins CF, Meynell MJ. Macrocytosis and megaloblastic anemia in epileptics on anticonvulsant drugs. *Q J Med* 1956;25(100):567-8.
- Buchthal F, Svensmark O. Serum concentrations of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1971;74:117-36.

20. 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.

21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.

22. 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.

23. 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.

Добавочная литература

Physicians' Desk Reference, 58th Edition, Montvale, NJ: Medical Economics Co Inc., 2004.

ARCHТЕКТ, Chemiflex и AxSYM являются торговыми марками компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

Все другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Произведено DENKA SEIKEN CO., LTD. Tokyo, Japan
для Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор: Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

и

ABBOTT,
65205 Wiesbaden, Germany



ABBOTT
Diagnostics Division

Октябрь 2008

© 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT
SYSTEM

RU
*i*Phenobarbital
REF 1P33-01
S1P33R

IVD

CE

*i*Phenobarbital Calibrators

Используемые символы

REF

Регистрационный номер

CAL A

Калибратор (A - F)

IVD

Для диагностики *In Vitro* на медицинском аппарате



Хранить при температуре 2-8°C



ВНИМАНИЕ:
См. прилагаемую документацию

LOT

Номер серии упаковки



Срок годности

EC/REP

Авторизированный представитель



Производитель

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT iPhenobarbital Calibrators предназначены для калибровки системы ARCHITECT i с опцией протокола STAT при количественном определении фенобарбитала в сыворотке и плазме крови человека.

Более подробная информация содержится в инструкции к тест-системе ARCHITECT iPhenobarbital и в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (4 мл каждый) калибраторов ARCHITECT iPhenobarbital Calibrators. Калибраторы A-F содержат сыворотку крови человека, не реактивную на HBsAg, HIV-1 Ag или HIV-1 RNA, анти-HCV и анти-HIV-1/HIV-2. Калибраторы B-F содержат фенобарбитал. Консервант: азид натрия.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация фенобарбитала	
	(мкг/мл) или (мг/л)	(мкмоль/л)
CAL A	0,0	0,0
CAL B	5,0	21,6
CAL C	10,0	43,1
CAL D	20,0	86,2
CAL E	40,0	172,4
CAL F	80,0	344,8

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные калибраторы приготовлены гравиметрически с использованием референсного стандарта USP для фенобарбитала. Калибраторы ARCHITECT iPhenobarbital Calibrators соотнесены с внутренними референсными калибраторами.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностике *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT iPhenobarbital Calibrators остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.

-  **ВНИМАНИЕ:** данный продукт содержит компоненты, которые изготовлены из биоматериалов человека и/или могут быть потенциально инфекционными. Полный перечень содержится в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные из биоматериалов человека или инактивированных микроорганизмов, не инфицированы. В связи с этим, все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. С реагентами и полученными от человека образцами следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2², или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}
- Калибраторы содержат азид натрия. При контакте с кислотами высвобождается очень токсичный газ. Этот материал и его контейнер должны утилизироваться с соблюдением мер безопасности.

-  **8°C**
• **2°C–8°C** Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Калибраторы могут использоваться сразу после извлечения из холодильника (2-8°C).
- Перед употреблением перемешайте их, аккуратно переворачивая флаконы (5-10 раз). После каждого использования закройте флаконы плотно крышками и поместите обратно в холодильник (2-8°C).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Произведено DENKA SEIKEN CO., LTD.
Tokyo, Japan
для Abbott Diagnostics Division

Дистрибьюторы:
Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA
и
ABBOTT,
65205 Wiesbaden, Germany

Июнь 2007
©2007 Abbott Laboratories

ProGRP

(Про-гастрин высвобождающий пептид)

За дополнительной информацией по продукту
обращайтесь в местную службу технической поддержки

Внимательно прочитайте инструкцию перед использованием тест-системы. Следуйте рекомендациям, приведённым в данной инструкции. При отклонении от указаний по использованию данной инструкции надёжность результатов теста не гарантируется.

Используемые символы

REF	Регистрационный номер набора	SN	Номер серии
IVD	Диагностика <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
LOT	Номер серии упаковки	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
	Срок годности	SEPTUM	Мембрана
	Хранить при температуре 2-8°C	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышки
	См. инструкции по эксплуатации	REAGENT LOT	Серия тест-системы
AC/REP	Авторизованный представитель	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа
	Производитель	CONTROL NO.	Номер контроля

Подробное описание используемых символов находится в разделе **РЕАГЕНТЫ**.

ВНИМАНИЕ: Значения концентрации Про-гастрин высвобождающего пептида (ProGRP) в одном и том же образце, полученные с помощью тест-систем разных производителей, могут различаться из-за различий в методиках тестирования и специфичности реагентов. В заключении лаборатории, передаваемом врачу, должна быть указана методика тестирования. Значения, полученные разными методиками, не могут использоваться взаимозаменяемо. Если в процессе наблюдения пациента изменялся метод серийного определения уровней ProGRP, необходимо дополнительное динамическое тестирование. До изменения методики лаборатория ДОЛЖНА определить базовые значения в клинических динамических исследованиях.

Компания Abbott Laboratories рекомендует использование образцов плазмы крови.

Эндогенные протеазы, высвобождаемые в процессе коагуляции крови, могут понизить уровень ProGRP в сыворотке крови. При обращении с образцами сыворотки крови требуется особое внимание. Уровень ProGRP в плазме крови значительно стабильнее чем в сыворотке крови. Разница в стабильности уровней ProGRP в сыворотке и плазме крови может быть причиной разных значений уровней ProGRP в образцах сыворотки и плазмы крови. (См. более подробную информацию в разделе СБОР ОБРАЗЦОВ И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ.) Рекомендуется определить независимые точки принятия клинических решений для уровней ProGRP в сыворотке и плазме крови. Важно, чтобы результаты тестирования на ProGRP сообщались вместе с использованным типом пробы. При использовании серийных исследований на образцах ProGRP для мониторинга ответа на терапию или для выявления развития заболевания должна использоваться одна и та же тип пробы.

ПРИМЕЧАНИЕ: Внимательно прочитайте инструкцию перед использованием продукта. Следуйте рекомендациям, приведённым в данной инструкции. При отклонении от указаний по использованию данной инструкции надёжность результатов теста не гарантируется.

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT ProGRP (ARCHITECT Про-гастрин высвобождающий пептид)

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT ProGRP является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) по количественному определению ProGRP в сыворотке и плазме крови человека на анализаторе ARCHITECT i System. Анализ ARCHITECT ProGRP используется в качестве вспомогательного теста в дифференциальной диагностике рака лёгких совместно с другими клиническими методами. Тест ARCHITECT ProGRP используется вместе с другими клиническими методами в ведении пациентов с мелкоклеточным раком лёгких.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Гастрин-высвобождающий пептид (GRP) является нейропептидным гормоном, часто вырабатываемым клетками мелкоклеточной лёгочной карциномы (SCLC).¹ Показатель GRP в крови был определен как онкомаркер SCLC, но его было невозможно измерить из-за его крайней нестабильности. Вместо этого была разработана методика измерения ProGRP (31-98), карбоксиконцевого домена, общего для трёх типов вариантов молекул ProGRP человека, было доказано, что уровни ProGRP (31-98) в сыворотке крови являются надёжным маркером у пациентов с SCLC.²⁻⁵ Тест ARCHITECT ProGRP измеряет ProGRP (31-98) в сыворотке и плазме крови.

ProGRP является одной из нескольких молекул, таких как нейрон-специфичная енолаза (HCE) и хромогранин А, которые ассоциируются с нейроэндокринными тканями и опухолями. Сообщалось об увеличении уровней ProGRP в сыворотке крови при некоторых типах нейроэндокринных опухолей, включая мелкоклеточный рак лёгких, карциномы, недифференцированные крупноклеточные карциномы лёгких с нейроэндокринными свойствами, медуллярный рак щитовидной железы,⁶ другие нейроэндокринные злокачественные образования,⁶ а также в субпопуляции андроген-независимого рака простаты с нейроэндокринными свойствами.^{7,8} Molina *et al*,^{9,10} проанализировав литературу, также сообщают свою оценку уровней ProGRP в сыворотке крови пациентов без злокачественных новообразований, со злокачественными новообразованиями не в лёгких и со злокачественными опухолями в лёгких.

Определение ProGRP полезно для дифференциальной диагностики массы лёгкого как мелкоклеточная карцинома в противовес не-мелкоклеточной карциномы. ProGRP считается наиболее чувствительным маркером SCLC при сравнении с доброкачественными заболеваниями лёгких.¹¹ Уровень HCE в сыворотке крови даёт дополнительную информацию для гистологической диагностики рака лёгких.^{4,9,12,13} Эта информация полезна при мониторинге ответа на терапию и при выявлении рецидива заболевания.¹²⁻¹⁴

Уровень ProGRP повышается на ранней стадии SCLC. Однако, поскольку SCLC встречается редко среди населения в целом, анализ на ProGRP не должен использоваться как скрининговый тест.¹⁵ Тест ARCHITECT ProGRP не рекомендуется в качестве скрининговой процедуры для населения в целом.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

ARCHITECT ProGRP является двухступенчатым иммуноанализом для количественного определения ProGRP (31-98) в сыворотке и плазме крови человека с использованием технологии CMIA с гибкими протоколами Chemiflex.

На первой ступени соединяются образец, разбавитель анализа и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к ProGRP. ProGRP, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к ProGRP. После промывки на второй ступени добавляется акридин-меченный конъюгат антител к ProGRP и образуется реакционная смесь. После второго цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы. Конечная хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством ProGRP в образце и RLU, выявленных оптической системой ARCHITECT i System, существует прямая зависимость.

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

РЕАГЕНТЫ

Тест-система, 100 тестов/400 тестов

ПРИМЕЧАНИЕ: Некоторые расфасовки доступны не во всех странах или не для всех систем ARCHITECT i. Обратитесь к местному дистрибьютору.

ARCHITECT ProGRP Reagent Kit (1P45)

- **MICROPARTICLES** 1 или 4 флакона (6,6 мл) с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к ProGRP (мышиними, моноклональными), в ТРИС-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0,04% сухого вещества. Консервант: ProClin 300.
- **CONJUGATE** 1 или 4 флакона (5,9 мл) акридин-меченого конъюгата антител к ProGRP (мышиних, моноклональных) в MEC буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 106 нг/мл. Консервант: ProClin 300.
- **ASSAY DILUENT** 1 или 4 флакона (2,9 мл) разбавителя анализа ProGRP Assay Diluent, содержащего ТРИС-буфер. Консервант: ProClin 300.

Разбавитель анализа

ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 флакон (100 мл) разбавителя ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent, содержащего забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробный препарат.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Пре-триггерный раствор, содержащий 1,32% (вес/объём) перексид водорода.

ARCHITECT i Trigger Solution

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

ARCHITECT i Wash Buffer

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ



Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются материалы, полученные от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными, с ними следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹⁶ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2,¹⁷ или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{18,19}
- Все компоненты данного набора содержат метилизотиазолон, которые являются компонентами ProClin. Эти компоненты классифицируются соответствующими директивами Европейского сообщества (ЕС) как: Вещество раздражающего действия (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 обеспечением мер безопасности.
- S37 Носите защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите врачу контейнер или этикетку.

- Более подробное описание мер безопасности во время работы анализатора приведено в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Меры предосторожности при работе

- Не используйте тест-системы после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной упаковки или разных упаковок.
- Перед загрузкой тест-системы ARCHITECT ProGRP в систему в первый раз необходимо перемешать микрочастицы, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. Более подробная информация о перемешивании микрочастиц содержится в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа данной инструкции.
- **НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и загрязнения 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 флакон без крышки надевайте чистые перчатки, чтобы избежать контаминации.
 - После помещения мембраны на флакон с реагентом не переворачивайте флакон, так как реагент может пролиться, и это может привести к неправильным результатам.
 - Со временем остаточная жидкость высохнет на поверхности мембраны. Это обычные сухие соли, которые не влияют на эффективность теста.
- Более подробная информация о мерах предосторожности при работе системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкции по хранению

- Тест-система ARCHITECT ProGRP должна храниться при температуре 2-8°C в вертикальном положении и может использоваться немедленно после извлечения из холодильника (2-8°C).
- При правильном обращении и хранении реагенты остаются стабильными до окончания срока годности.
- Тест-система ARCHITECT ProGRP может храниться на борту анализатора ARCHITECT i максимум 30 дней. После 30 дней тест-система не пригодна для работы. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Реагенты могут храниться на борту и вне системы ARCHITECT i. 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.** Более подробная информация о разгрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

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

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- До проведения анализа файл анализа ARCHITECT ProGRP с ARCHITECT i Assay CD-ROM должен быть установлен на системе ARCHITECT i. Более подробная информация об установке файла анализа и просмотре и редактировании параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 2.
- Более 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.

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Эндогенные протеазы, высвобождающиеся в процессе коагуляции крови, могут понизить уровень ProGRP в сыворотке крови. При обращении с образцами сыворотки крови требуется особая осторожность. Уровень ProGRP в плазме крови значительно стабильнее чем в сыворотке крови.²⁰ Разница в стабильности уровней ProGRP в сыворотке и плазме крови может быть причиной разных значений уровней ProGRP в образцах сыворотки и плазмы крови.

Типы образцов

- Компания Abbott Laboratories рекомендует использовать образцы плазмы крови в тесте ARCHITECT ProGRP.

Перечисленные ниже пробирки для сбора образцов были апробированы для использования в тесте ARCHITECT ProGRP. Другие типы пробирок для сбора образцов не проверялись для этого теста.

- Сыворотка крови человека (включая сыворотку крови, собранную в пробирки с сепаратором сыворотки). **Не используйте пробирки для сбора сыворотки с препаратом на основе тромбина, ускоряющим коагуляцию, так как этот препарат может вызывать расщепление ProGRP.**
- Плазма крови человека, собранная в:
 - EDTA
 - натрий гепарин
 - литий гепарин
- Жидкие антикоагулянты могут действовать как разбавители, что ведёт к снижению концентрации в образцах отдельных пациентов.
- Система ARCHITECT i не может определить тип образца. В обязанности оператора входит проверка правильности типов образцов для использования в тесте ARCHITECT ProGRP.

Состояние образцов

- Не используйте образцы в следующих состояниях:
 - инаktivированные нагреванием
 - пулированные
 - сильно гемолизированные (> 500 мг/дл)
 - с явной микробной контаминацией
 - образцы, взятые от трупа, или другие жидкости тела кроме сыворотки или плазмы крови

- Для достижения точных результатов образцы сыворотки и плазмы крови должны быть освобождены от фибрина, эритроцитов или других твердых частиц. Образцы сыворотки крови пациентов, получающих антикоагуляционную или тромболитическую терапию, могут содержать фибрин вследствие незаконченности образования сгустков.
- Чтобы избежать перекрестной контаминации при работе с образцами пациентов соблюдайте меры предосторожности. Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток.
- Для достижения оптимальных результатов проверяйте все образцы на наличие пузырьков. До проведения анализа удалите пузырьки аппликатором. Чтобы избежать перекрестной контаминации используйте новый аппликатор для каждого нового образца.
- Избегайте использования образцов сыворотки крови, находившихся более 3 часов суммарно при комнатной температуре. Это включает время образования сгустков, подготовки к анализу и время хранения. Тестирование образцов сыворотки крови, находившихся более 3 часов суммарно при комнатной температуре, может давать неточные результаты.
 - Чтобы минимизировать расщепление ProGRP в образцах сыворотки крови, снижайте время нахождения образца при комнатной температуре и тестируйте его как можно скорее после сбора.
 - Образцы сыворотки крови должны тестироваться немедленно после полного образования сгустков или должны храниться при температуре 2-8°C.
 - Образцы сыворотки крови должны тестироваться немедленно после извлечения из холодильника (2-8°C).

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора сыворотки и плазмы крови. Гравитационного разделения недостаточно для подготовки образца.
- Тщательно перемешайте оттаявшие образцы на вортексе на медленной скорости, или переворачивая пробирки 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально гомогенными.
- Для обеспечения последовательности результатов перенесите образцы в центрифужные пробирки и центрифугируйте их при скорости ≥ 10000 RCF (относительная центрифужная сила) в течение 10 минут до тестирования, если
 - они содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы,
 - их необходимо повторно протестировать или
 - они были заморожены и разморожены.

Переместите очищенный образец в чашечку для образцов или вторичную пробирку для тестирования.

- Отцентрифугированные образцы с липидным слоем на поверхности необходимо перенести в чашечку для образца или новую пробирку. Соблюдайте осторожность, избегайте перенесения липидного слоя вместе с образцом.

Хранение

- Образцы сыворотки крови должны тестироваться немедленно после полного образования сгустков или должны храниться при температуре 2-8°C.
- Чтобы избежать расщепления ProGRP в образцах, они должны тестироваться в течение следующего времени. Если тестирование откладывается на большее время, чем указано ниже, удалите из сыворотки или плазмы крови сгустки, эритроциты или сепараторный гель и храните их замороженными ($\leq -15^\circ\text{C}$). Замороженные образцы должны быть протестированы в течение 7 дней. При долговременном хранении образцы должны быть заморожены до $\leq -70^\circ\text{C}$.
- Избегайте большего числа циклов заморозки/оттаивания, чем указано ниже.

Сыворотка крови		
Хранение		На борту
Комнатная температура	3 часа*	1 час
2-8°C	3 часа	1 час
$\leq -15^\circ\text{C}$	7 дней**	1 час
(1 цикл заморозки/оттаивания)		

Плазма крови		
Хранение		На борту
Комнатная температура	8 часов*	3 часа
2-8°C	24 часа	3 часа
$\leq -15^\circ\text{C}$	7 дней** (3 цикла заморозки/оттаивания)	3 часа

* Суммарное время включает время образования сгустков, подготовки к анализу и время хранения.

** При долговременном хранении образцы должны быть заморожены до $\leq -70^\circ\text{C}$.

Транспортировка

- Перед транспортировкой рекомендуется отделить образцы от сгустков, эритроцитов или сепараторного геля.
- При транспортировке образцов упаковывайте и маркируйте их в соответствии с местными, федеральными или международными правилами, относящимися к транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы можно перевозить на сухом льду. Не превышайте указанное выше время хранения.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1P45 ARCHITECT ProGRP Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с набором реагентов

- Система ARCHITECT i System
- 8K30 ARCHITECT i System **ASSAY CD-ROM**
- 1P45-01 ARCHITECT ProGRP Calibrators
- 1P45-10 ARCHITECT ProGRP Controls или другой контрольный материал
- 7D82-50 ARCHITECT i **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT**
- ARCHITECT i **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT i **WASH BUFFER**
- ARCHITECT i **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT i **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT i **SEPTUM**
- ARCHITECT i **REPLACEMENT CAPS**
- Пипетки или наконечники для пипеток (опционно)

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

Процедура анализа

- Перед загрузкой тест-системы ARCHITECT ProGRP в систему в первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. После загрузки микрочастиц в первый раз дальнейшее перемешивание не требуется.
 - Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.
 - Визуально убедитесь, что микрочастицы ресуспендировались. Если микрочастицы прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
 - Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Свяжитесь с местным представителем компании Эбботт.
 - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Инструкции по помещению мембран на флаконы находятся в разделе Меры предосторожности при работе данной инструкции.
- Загрузите тест-систему ARCHITECT ProGRP на борт анализатора ARCHITECT i System.
 - Проверьте наличие всех необходимых реагентов.
 - Проверьте наличие мембран на всех флаконах.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Информация о заказе калибровки находится в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 6.
- Закажите тесты.

- Информация о заказе образцов пациентов и контролей, а также общих процедурах работы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Минимальный объем образца в чашечке рассчитывается системой и распечатывается на отчете заказа. Из одной чашечки для образцов можно взять образцы не более чем для 10 повторов. До начала проведения анализа убедитесь в том, что в чашечке для образцов имеется соответствующий объем пробы, чтобы минимизировать испарение.

Обращение с образцами сыворотки крови:

- Все образцы сыворотки крови для теста ARCHITECT ProGRP должны быть загружены в приоритетные позиции. Загрузка образцов сыворотки крови в приоритетные позиции предотвращает расщепление аналита, которое влияет на результаты теста. Более подробная информация о приоритетной загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 5.
- Приоритетные образцы: 150 мкл для первого теста ARCHITECT ProGRP плюс 50 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT ProGRP из той же чашечки для образцов.
- Образцы сыворотки крови не должны находиться на борту > 1 часа.

Обращение с образцами плазмы крови:

- Образцы плазмы крови не требуют приоритетной загрузки.
 - ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста ARCHITECT ProGRP плюс 50 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT ProGRP из той же чашечки для образцов.
 - Образцы плазмы крови не должны находиться на борту > 3 часов.
 - Для обеспечения достаточного объема образца пациента для первичных или аликвотных пробирок используйте мерную метку образца.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
 - Убедитесь в том, что перед тестированием калибраторы и контроли не заморожены. Перед использованием перемешайте калибраторы и контроли ARCHITECT ProGRP, аккуратно переворачивая флаконы.
 - Для получения рекомендуемого объема калибраторов или контролей ARCHITECT ProGRP держите флаконы вертикально и добавьте по 7 капель каждого калибратора и по 4 капли каждого контроля в каждую соответствующую чашечку.
- Загрузите образцы.
 - Более подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
- Дополнительная информация о принципах работы находится в Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимального функционирования важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, которые описаны в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9. Проводите процедуры технического обслуживания чаще, если этого требуют правила Вашей лаборатории.

Процедура разбавления образца

Образцы с концентрацией ProGRP > 5000,00 пг/мл помечаются как "> 5000.00" и могут быть разведены с помощью или протокола автоматического разведения, или процедуры ручного разведения.

- При использовании протокола автоматического разведения система производит разведение образца в пропорции 1:10, автоматически рассчитывает концентрацию образца до разведения и сообщает результат.
- Ручное разведение производится следующим образом:
 - Рекомендуемое соотношение разведения не должно превышать 1:10.
 - Чтобы развести образец в пропорции 1:10, добавьте 50 мкл образца пациента к 450 мкл разбавителя ARCHITECT i Multi-Assay Manual Diluent.

- Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа (control order). Система использует фактор разведения при автоматическом расчете концентрации образца до разведения и сообщает результат. Результат (до введения фактора разведения) должен быть более 50 пг/мл.

- Более подробная информация о заказе разведения находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Для проведения калибровки ARCHITECT ProGRP протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в повторях. Для оценки калибровки теста протестируйте по одному образцу контролей ProGRP каждого уровня. Убедитесь, что значения контролей не выходят за рамки диапазона концентраций, указанных в инструкции. Калибраторы должны быть загружены приоритетно.
- Диапазон калибровки: 0,00 - 5000,00 пг/мл.
- После принятия и сохранения результатов калибровки ARCHITECT ProGRP все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки кроме тех случаев, когда:
 - используется тест-система с новым номером серии
 - результаты тестирования контролей выходят за границы допустимого диапазона
- Более подробная информация о проведении калибровки анализа приведена в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемым требованием контроля качества теста ARCHITECT ProGRP является тестирование по одному образцу каждого контроля каждые 24 часа проведения теста. Соблюдайте правила Вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов. Значения контролей ARCHITECT ProGRP должны быть в границах диапазона допустимых значений, указанных во вкладыше к контролю. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, результаты сопряженных тестов неверны, а образцы должны быть протестированы снова. Может понадобиться перекалибровка.

Проверка параметров теста

Более подробная информация о протоколах проверки параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В. Тест ARCHITECT ProGRP относится к методологической группе 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тест ARCHITECT ProGRP использует метод обработки данных по соответствию четырех-параметрической логистической кривой (4PLC, Y-единицы массы) для создания калибровочной кривой.

Флажки

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле Флажки. Более подробное описание флажков, которые могут появиться в этом поле, имеется в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерения (сообщаемый диапазон)

Диапазон измерения тест-системы ARCHITECT ProGRP составляет 3,00 пг/мл - 50000,00 пг/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если уровень ProGRP не согласуется с клиническими данными, для подтверждения результатов рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- Для адекватной диагностики результаты анализа должны использоваться в сочетании с другими данными; напр., симптомами, результатами других тестов, клиническими наблюдениями и т.д.
- Результаты тестирования образцов сыворотки и плазмы крови одного и того же человека могут быть разными. Вместе с результатами сообщайте тип образца.
- Результат тестирования образца сыворотки крови может быть ниже результата тестирования образца плазмы крови одного и того же пациента. При использовании серийных образцов ProGRP для мониторинга ответа на терапию или для выявления развития заболевания должна использоваться один и тот же тип пробы.

- У пациентов с почечной дисфункцией наблюдаются повышенные концентрации ProGRP. Между уровнями ProGRP в сыворотке крови и концентрациями креатинина у пациентов с почечной дисфункцией существует заметная корреляция.²¹ В случае если высокие уровни ProGRP в сыворотке крови не согласуются с диагностическими и клиническими характеристиками пациента, необходимо определить уровни креатинина в сыворотке крови.
- Образцы крови пациентов, принимавших лекарственные препараты, изготовленные из моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (HAMA).^{22,23} Образцы, содержащие HAMA, могут давать аномальные значения при тестировании тест-системами (например, ARCHITECT ProGRP), использующими мышиные моноклональные антитела.²²
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, интерферируя с иммуноанализом *in vitro*.²⁴ Пациенты, находящиеся в тесном контакте с животными или продуктами сыворотки крови животных, могут быть подвержены этой интерференции, у них могут наблюдаться аномальные значения. При диагностике может потребоваться дополнительная информация.
- Тест ARCHITECT ProGRP не должен использоваться в качестве скрининга рака.
- Уровни ProGRP, независимо от значений, не должны интерпретироваться как абсолютное доказательство наличия или отсутствия злокачественной опухоли. В целях диагностики и определения правильного лечения пациенты с подозрением на рак или с подтвержденным раком должны также пройти другие анализы и процедуры.
- Концентрация ProGRP в данном образце, определённая с помощью тест-систем различных производителей, может варьировать из-за различий методик, калибровки и специфичности реагента.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Были протестированы парные образцы сыворотки и плазмы EDTA крови от 194 очевидно здоровых людей без выявленных заболеваний лёгких или почек. В группе было 170 мужчин и 24 женщины в возрасте от 20 до 63 лет, средний возраст 45,7 лет. Пробирки с образцами сыворотки и плазмы крови хранили в течение 30 минут с тем, чтобы в сыворотке крови образовались сгустки, затем центрифугировали 10 минут, во время которых были отделены сыворотка и плазма крови. До тестирования образцы хранились при $\leq -70^{\circ}\text{C}$. Концентрацию ProGRP тестировали на анализаторе ARCHITECT немедленно после оттаивания, перемешивания и центрифугирования образцов. Результаты тестирования приведены ниже.

- В этом исследовании в одной лаборатории у 95,4% (185/194) очевидно здоровых обследуемых значения ProGRP в образцах сыворотки крови были 63 пг/мл или менее. Среднее значение концентрации в сыворотке составило 36,7 пг/мл.
- В этом исследовании в одной лаборатории у 95,4% (185/194) очевидно здоровых обследуемых значения ProGRP в образцах плазмы крови были 65 пг/мл или менее. Среднее значение концентрации в плазме крови составило 39,1 пг/мл.

На ожидаемые значения концентрации ProGRP в сыворотке крови оказывают влияние условия сбора крови, включая продолжительность и температуру хранения. Сообщалось, что у 95% 100 образцов сыворотки от очевидно здоровых людей, протестированных тест-системой ARCHITECT ProGRP в университете Мюнхена, значение было 37,7 пг/мл или менее.²⁵

Каждой лаборатории рекомендуется установить свой собственный диапазон ожидаемых значений для обследуемой популяции, а также процедуры сбора образцов для использования в лаборатории.

Распределение значений ARCHITECT ProGRP, выявленных у 498 парных образцов сыворотки и плазмы EDTA крови от очевидно здоровых людей, пациентов с доброкачественными заболеваниями лёгких и пациентов с мелкоклеточным и не-мелкоклеточным раком, показано в следующих таблицах.*

Распределение значений ARCHITECT в сыворотке крови

	Процент (%)					
	Кол. паци-ентов	0 - 46 (пг/мл)	46 - 70 (пг/мл)	70 - 100 (пг/мл)	100 - 200 (пг/мл)	≥ 200 (пг/мл)
Очевидно здоровые люди ^a	194	77,8	18,6	3,6	0,0	0,0
Доброкачественные заболевания^b						
Все	97	70,1	18,6	8,2	3,1	0,0
(Cr нормальный ^c)	82	76,8	17,1	6,1	0,0	0,0
Злокачественное заболевание^b						
NSCLC	104	76,9	15,4	3,8	3,8	0,0
SCLC	103	29,1	11,7	5,8	11,7	41,7

Распределение значений ARCHITECT в плазме крови EDTA

	Процент (%)					
	Кол. паци-ентов	0 - 46 (пг/мл)	46 - 70 (пг/мл)	70 - 100 (пг/мл)	100 - 200 (пг/мл)	≥ 200 (пг/мл)
Очевидно здоровые люди ^a	194	71,6	24,7	3,6	0,0	0,0
Доброкачественные заболевания^b						
Все	97	55,7	30,9	7,2	6,2	0,0
(Cr нормальный ^c)	82	63,4	29,3	4,9	2,4	0,0
Злокачественное заболевание^b						
NSCLC	104	68,3	20,2	6,7	3,8	1,0
SCLC	103	18,4	20,4	3,9	12,6	44,7

^a Образцы от очевидно здоровых людей не были протестированы на почечную дисфункцию.

^b 304 образца пациентов были протестированы не в лаборатории, где тестировались образцы здоровых людей, а в другой. Образование сгустков в пробирках для образцов заняло по крайней мере 30 минут для парных образцов сыворотки крови и образцов EDTA плазмы крови. Затем пробирки немедленно центрифугировали 10 минут, в течение которых сыворотка и плазма крови были отделены. До тестирования образцы были заморожены. Концентрацию ProGRP тестировали на анализаторе ARCHITECT немедленно после оттаивания, перемешивания и центрифугирования образцов.

^c Cr нормальный: Креатинин в сыворотке крови для мужчин $\leq 1,04$ мг/дл, женщин - $\leq 0,79$ мг/дл.

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Тест ARCHITECT ProGRP разработан так, чтобы иметь воспроизводимость $\leq 10\%$ общего КВ в диапазоне от 25 до 5000 пг/мл концентрации ProGRP.

В соответствии с протоколом EP5-A2 Института клинических лабораторий и стандартов (CLSI, бывший NCCLS) было проведено исследование тест-системы ARCHITECT ProGRP. Тестировали три панели контролей, сыворотки и плазмы крови с использованием трёх серий реагентов, в двух повторах, дважды в день, в течение 20 дней. В исследовании для каждой серии реагента использовалась отдельная калибровочная кривая. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Образец	Серия	Среднее Кол. (пг/мл)	Внутрисерийно		Суммарный показатель		
	реагента		СКО	% КВ	СКО	% КВ	
Контроль L	1	80	36,6	1,5	4%	1,5	4%
	2	80	39,8	1,4	4%	1,6	4%
	3	80	39,4	1,7	4%	1,7	4%
Контроль M	1	80	151,4	6,1	4%	6,8	4%
	2	80	159,0	5,0	3%	5,5	3%
	3	80	155,2	6,1	4%	6,2	4%
Контроль H	1	80	2591,7	87,8	3%	96,0	4%
	2	80	2556,7	60,3	2%	77,2	3%
	3	80	2523,0	55,5	2%	71,8	3%
Сыворотка крови панель 1	1	80	57,9	2,5	4%	2,8	5%
	2	80	60,8	2,0	3%	2,6	4%
	3	80	59,9	1,9	3%	2,2	4%
Сыворотка крови панель 2	1	80	243,7	9,3	4%	10,5	4%
	2	80	252,0	9,2	4%	9,8	4%
	3	80	247,1	8,4	3%	9,0	4%
Сыворотка крови панель 3	1	80	3555,2	91,4	3%	115,0	3%
	2	80	3515,7	79,3	2%	127,4	4%
	3	80	3443,5	91,5	3%	111,8	3%
Плазма крови панель 1	1	80	53,4	1,9	4%	2,0	4%
	2	80	56,3	2,2	4%	2,4	4%
	3	80	55,4	2,2	4%	2,4	4%
Плазма крови панель 2	1	80	233,0	8,9	4%	9,6	4%
	2	80	236,6	10,0	4%	11,7	5%
	3	80	231,3	8,8	4%	8,8	4%
Плазма крови панель 3	1	80	3725,9	116,1	3%	125,5	3%
	2	80	3548,2	104,1	3%	109,3	3%
	3	80	3572,6	99,5	3%	116,6	3%

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Выход

Тест-система ARCHITECT ProGRP имеет средний выход $100 \pm 10\%$. Было проведено исследование, в котором известные концентрации ProGRP добавлялись к 8 аликвотам сыворотки и плазмы крови. Концентрация ProGRP определялась с помощью тест-системы ARCHITECT ProGRP, рассчитывался конечный процент выхода. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Образец	Эндогенный уровень (пг/мл)	Добавленный ProGRP (пг/мл)	Полученное значение (пг/мл)	% выхода ^a
Плазма крови 1	23,0	52,1	74,4	99%
Плазма крови 1	23,0	153,6	171,0	96%
Плазма крови 2	6,7	52,1	58,0	98%
Плазма крови 2	6,7	153,6	145,8	91%
Сыворотка крови 1	1,5	52,1	48,4	90%
Сыворотка крови 1	1,5	153,6	134,8	87%
Сыворотка крови 2	2,1	52,1	52,0	96%
Сыворотка крови 2	2,1	153,6	145,0	93%

$$^a \% \text{ выхода} = \frac{\text{Полученное значение} - \text{Эндогенный уровень}}{\text{Добавленный ProGRP}} \times 100$$

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Линейность при разведении

Тест-система ARCHITECT ProGRP имеет средний выход $\pm 10\%$ от ожидаемого результата.

Было проведено исследование линейности при разведении с использованием образцов, имеющих значения до разведения в диапазоне от 45 до 4543 пг/мл. Эти образцы разводили вручную калибратором ARCHITECT ProGRP Calibrator A (0 пг/мл) с использованием различных факторов разведения. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Образец	Фактор разведения	Среднее ожидаемое значение (пг/мл)	Среднее наблюдаемое значение (пг/мл)	% выхода ^a
Плазма крови 1	Неразведённый	4543,1	4543,1	100%
	9:10	4088,8	3888,3	95%
	7:10	3180,2	3227,4	101%
	5:10	2271,6	2400,3	106%
	3:10	1362,9	1453,1	107%
Плазма крови 2	1:10	454,3	460,0	101%
	Неразведённый	491,0	491,0	100%
	9:10	441,9	438,1	99%
	7:10	343,7	348,6	101%
	5:10	245,5	249,9	102%
Плазма крови 3	3:10	147,3	150,8	102%
	1:10	49,1	49,6	101%
	Неразведённый	45,0	45,0	100%
	9:10	40,5	39,6	98%
	7:10	31,5	30,7	97%
Сыворотка крови 1	5:10	22,5	21,9	97%
	3:10	13,5	13,2	97%
	1:10	4,5	4,1	91%
	Неразведённый	4461,7	4461,7	100%
	9:10	4015,5	3682,7	92%
Сыворотка крови 2	7:10	3123,2	3025,1	97%
	5:10	2230,8	2306,4	103%
	3:10	1338,5	1437,9	107%
	1:10	446,2	469,0	105%
	Неразведённый	501,3	501,3	100%
Сыворотка крови 3	9:10	451,2	448,0	99%
	7:10	350,9	346,5	99%
	5:10	250,6	254,6	102%
	3:10	150,4	155,5	103%
	1:10	50,1	51,7	103%
Сыворотка крови 1	Неразведённый	63,1	63,1	100%
	9:10	56,7	54,3	96%
	7:10	44,1	41,5	94%
	5:10	31,5	29,6	94%
	3:10	18,9	17,4	92%
Сыворотка крови 2	1:10	6,3	5,8	91%

$$^a \% \text{ выхода} = \frac{\text{Среднее наблюдаемое значение}}{\text{Среднее ожидаемое значение}} \times 100$$

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Проверка авторазведения

Тест-система ARCHITECT ProGRP имеет средний выход $100 \pm 10\%$ при авторазведении.

Характеристики выхода для метода авторазведения теста ARCHITECT ProGRP были оценены тестированием образцов со значениями до разведения в диапазоне от 4010 до 4138 пг/мл. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Образец	Среднее значение до разведения (пг/мл)	Среднее наблюдаемое значение (пг/мл)	% выхода ^a
Сыворотка крови 1	4038,0	3741,4	93%
Сыворотка крови 2	4111,2	3749,4	91%
Сыворотка крови 3	4111,0	3863,3	94%
Плазма крови 1	4138,3	3765,8	91%
Плазма крови 2	4127,7	3706,5	90%
Плазма крови 3	4010,7	3675,1	92%

$$\% \text{ выхода} = \frac{\text{Среднее наблюдаемое значение}}{\text{Среднее значение до разведения}} \times 100$$

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Чувствительность

Функциональная чувствительность

Функциональная чувствительность тест-системы ARCHITECT ProGRP составляет ≤ 3 пг/мл при общем КВ 20%.

В исследовании панели сыворотки крови с концентрацией 0,17 - 5,26 пг/мл тестировались в десяти повторах в течение пяти дней, на двух анализаторах, с использованием трёх серий реагентов и одного набора калибраторов, всего 300 повторов для каждой панели. Общие проценты КВ (включающие вариантность компонентов для повтора, серию, анализатор, день и серию реагента) рассчитаны и отражены на графике с учётом средней концентрации. Кривая обратной зависимости была отражена на графике данных, значение функциональной чувствительности было рассчитано как концентрация, соответствующая уровню 20% КВ выравнивающей кривой. Наименьшее значение ARCHITECT ProGRP, соответствующее 20% КВ, было рассчитано как 0,89 пг/мл.*

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Предел обнаружения

Тест-система ARCHITECT ProGRP имеет предел обнаружения ≤ 3 пг/мл.

Было проведено исследование в соответствии с протоколом EP17-A2 CLSI. ПО был рассчитан как 0,50 пг/мл.*

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Специфичность

Специфичность тест-системы ARCHITECT ProGRP составляет $\leq 10\%$ перекрёстной реактивности при концентрации гастрин-высвобождающего пептида (GRP) в 100 нг/мл.

В соответствии с протоколом EP7-A2 CLSI было проведено исследование тест-системы ARCHITECT ProGRP. К аликватам сыворотки и плазмы крови человека, содержащим ProGRP в концентрациях в диапазоне от 25 до 75 пг/мл, добавляли GRP в концентрации 100 нг/мл, а затем тестировали на ProGRP. Перекрёстная реактивность GRP была менее 0,01%.*

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Интерференция

Потенциальная интерференция гемоглобина, билирубина, триглицеридов, эритроцитов и общего белка в тесте ARCHITECT ProGRP $\leq 10\%$.

В соответствии с протоколом EP7-A2 CLSI было проведено исследование теста ARCHITECT ProGRP. К образцам с уровнями ProGRP от 4,3 до 224,6 пг/мл добавляли следующие потенциально интерферирующие вещества. Среднее наблюдаемое значение интерференции в данном исследовании 1% - 6%.*

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация потенциально интерферирующего вещества	Средний % интерференции
Триглицериды	3000 мг/дл	5 %
Билирубин	20 мг/дл	1 %
Белок (высокий)	12 г/дл	4 %
Белок (низкий)	3 г/дл	4 %
Гемоглобин	500 мг/дл	6 %
Эритроциты	0,4 %	5 %

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Оценка интерференции медикаментов

Потенциальная интерференция следующих лекарственных препаратов в тесте ARCHITECT ProGRP составляет $\leq 10\%$ на указанных уровнях концентрации.

В соответствии с протоколом EP7-A2 CLSI было проведено исследование тест-системы ARCHITECT ProGRP. К образцам с добавленными уровнями ProGRP от 6,8 до 169,3 пг/мл также добавляли различные лекарственные препараты.

Среднее наблюдаемое в исследовании значение интерференции было от 1% до 3%.*

Лекарственный препарат	Конц. лекарственного препарата	Лекарственный препарат	Конц. лекарственного препарата
Cisplatin	7,2 мг/л	Etoposide	80 мг/л
Carboplatin	110,8 мг/л	Irinotecan	11,5 мг/л
Doxorubicin	0,4 мМ	Cyclophosphamide	4,1 мг/л
Vincristine	0,1 мг/л		

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Оценка других потенциально интерферирующих состояний

Потенциальная интерференция НАМА и ревматоидного фактора (RF) в тесте ARCHITECT ProGRP составляет $\leq 10\%$.

Было проведено исследование, в котором в тесте ARCHITECT ProGRP анализировались образцы с НАМА и RF для дальнейшей оценки клинической специфичности. Образцы, положительные на НАМА, и образцы, положительные на RF, тестировались на % интерференции при уровнях концентрации ProGRP от 72,2 до 114,6 пг/мл. Средний % интерференции суммирован в следующей таблице.*

Другие потенциальные интерференты	Количество образцов	Средний % интерференции
Сыворотка крови, положительная на НАМА	15	3%
Плазма крови, положительная на НАМА	5	5%
Сыворотка крови, положительная на RF	10	6%

* Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных выше.

Метод сравнения

Тест-система ARCHITECT ProGRP имеет угол наклона $1,0 \pm 0,1$ и коэффициент корреляции $\geq 0,9$ при сравнении с Fujirebio Serum-Labo ProGRP (ELISA) и при тестировании образцов сыворотки крови.*

Было проведено исследование с использованием тест-системы ARCHITECT ProGRP, в котором проводился регрессионный анализ с использованием метода Passing-Bablok.^{a,26} В этом исследовании тестировали образцы NSCLC и SCLC с концентрациями 5000 пг/мл или ниже. Результаты этого исследования приведены в таблице ниже.*

Кол. образцов	Угол наклона (95% ДИ) ^a	Пересечение (95% ДИ) ^a	Коэффициент корреляции (r)
204	1,00 (0,98 - 1,03)	0,51 (- 0,96 - 2,00)	0,99

^a Метод линейной регрессии без специальных допущений относительно распределения образцов и ошибок при измерении.

* В сравнении методов использовались образцы сыворотки крови, для теста сравнения, Fujirebio Serum-Labo ProGRP (ELISA), требуется использование образцов этого типа. В образцах сыворотки крови могут наблюдаться пониженные уровни из-за расщепления ProGRP эндогенными протеазами, вырабатываемыми в процессе образования сгустков.

^{**}Репрезентативные данные; такие переменные как размер выборки образцов и исследуемая популяция могут оказывать влияние на корреляцию теста, поэтому результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

В этом исследовании концентрация образцов была в диапазоне от 12,3 пг/мл до 4005 пг/мл в соответствии с тестом ARCHITECT ProGRP и от 9,7 пг/мл до 3604 пг/мл в соответствии с Fujirebio Serum-Labo ProGRP (ELISA).

Корреляция между образцами сыворотки и плазмы крови

Было проведено исследование, в котором сравнивали результаты парных образцов сыворотки и плазмы крови EDTA в тесте ARCHITECT ProGRP, при этом регрессионный анализ был проведен методом Passing-Bablok^{a,26}. В этом исследовании тестировали образцы NSCLC, SCLC и пациентов с доброкачественным заболеванием лёгких. Результаты суммированы в следующей таблице.*

Кол. образцов	Угол наклона (95% ДИ) ^a	Пересечение (95% ДИ) ^a	Коэффициент корреляции (r)
301	1,14 (1,12 до 1,16)	1,31 (0,39 до 2,20)	0,99

^a Метод линейной регрессии без специальных допущений относительно распределения образцов и ошибок при измерении.

* Репрезентативные данные; такие переменные как размер образца и исследуемая популяция могут оказывать влияние на корреляцию теста, поэтому результаты отдельных лабораторий могут отличаться от этих данных.

В этом исследовании концентрация образцов сыворотки крови была в диапазоне от 12,3 пг/мл до 4005 пг/мл и плазмы крови - 16,6 пг/мл-4336 пг/мл.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Yamaguchi K, Abe K, Kameya T, Adachi I, Taguchi S, Otsubo K, Yanaiharu N. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. *Cancer Res* 1983; 43: 3932-39.
- Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 2136-40.
- Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K, Kashuakuma T, Hasegawa A, Kodama T, Yamaguchi K. Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide (31-98) as tumor marker for small-cell lung carcinoma: development and evaluation. *Clin. Chem* 1995; 41:537-43.
- Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, Fukutani T, Maki N, Yamamoto S, Otsubo K, Miyake Y, Komada T. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 698-705.
- Stieber P, Dienemann H, Schalthorn A, Schmitt UM, Reinmiedl J, Hofmann K, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)--a useful marker in small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 1999; 19: 2673-8.
- Inaji H, Komoike Y, Motomura K, Higashiyama M, Ohtsuru M, Funai H, Kasugai T, Koyama H. Demonstration and diagnostic significance of Pro-gastrin-releasing peptide in medullary thyroid carcinoma. *Oncology* 2000; 59: 122-5.
- Yashi M, Muraishi O, Kobayashi Y, Tokue A, Nanjo H. Elevated serum progastrin-releasing peptide (31-98) in metastatic and androgen-independent prostate cancer patients. *Prostate* 2002; 51: 84-97.
- Yashi M, Terauchi F, Nukui A, Ochi M, Yuzawa M, Hara Y, Morita T. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: a case report and short literature review. *Urologic Oncology* 2006; 24: 313-7.
- Molina R, Filella X, Auge JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem* 2004; 37: 505-11.
- Molina R, Auge JM, Alicarte J, Filella X, Vinolas N, Ballesta AM. Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases. *Tumor Biol* 2004; 25: 56-61.
- Stieber P, Yamaguchi K. ProGRP enables diagnosis of small-cell lung cancer. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. (eds): Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications. AACC Press, Washington, 2002; pp 517-21.
- Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Hoji F, Ohe Y, Kakinuma R, Kodama T. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen.

Lung Cancer 2000; 27: 159-67.

- Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K, Watanabe S, Fueki N, Hoshino H, Makimoto T, Ishihara S, Saito R, Mori M. Serum pro-gastrin-releasing peptide is a useful marker for treatment monitoring and survival in small-cell lung cancer. *Oncology* 1999; 57: 143-8.
- Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, Kurata T, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T, Shinkai T, Saijo N. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 123-7.
- National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Lung Cancer. NACB practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic lung cancer (Section 3P). <http://www.aacc.org/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/DraftGuidelines/TumorMarkers/Pages/TumorMarkersPDF.aspx>
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Blood borne Pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
- 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.
- Yoshimura T, Fujita K, Kawakami S, Takeda K, Chan S, Beligere G, Dowell B. Stability of Pro-gastrin releasing peptide (ProGRP) in serum vs. plasma. *Tumor Biol* 2008; 29: 224-230.
- Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y, Takahashi E, Sato N, Miyake Y, Okubo M, Kodama T, Yamaguchi K. Increased serum concentrations of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1267-70.
- 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: 261-4.
- 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.
- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies; A Problem for All Immunoassays. *Clin Chem* 1988; 34: 27-33.
- Stieber P, Molina R, Dowell B, Doss R, Yoshimura T, Blankenburg F, Hofmann K, Scheuer C, Hogg A, Hatz R. Clinical evaluation of the ARCHITECT ProGRP assay. *J Thoracic Oncology* 2008; 3: S236.
- 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: 709-20.

ProCln является собственностью своего владельца.



ABBOTT JAPAN CO., LTD.
1-9-9, Roppongi
Minato-ku, Tokyo 106-8535, Japan
Tel. +81(3) 3589-9441



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

Сентябрь 2008

© 2008 Abbott Laboratories



ProGRP Controls

(ПроGRP контроли)

Используемые символы

REF	Регистрационный номер		Срок годности
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	LOT	Номер серии упаковки
	Хранить при температуре 2-8°C	CONTROL L	Контроль Низкий, Средний, Высокий (L, M, H)
	См. инструкции по использованию		Производитель
			Авторизованный представитель

НАЗНАЧЕНИЕ

Контроли ARCHITECT ProGRP Controls предназначены для проверки точности и воспроизводимости системы ARCHITECT *i* при количественном определении Про-гастрин высвобождающего пептида (ProGRP) в сыворотке или плазме крови человека.

Более подробная информация содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT ProGRP и Руководстве по эксплуатации анализатора ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

3 флакона (по 8,0 мл каждый) контролеи ARCHITECT ProGRP Controls, содержат синтетический ProGRP в цитратном буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором.

Следующие диапазоны концентрации могут быть использованы для индивидуальных значений контролей в повторах на системе ARCHITECT *i*:

Контроль	Концентрация ProGRP (пг/мл)	Диапазон (пг/мл)
CONTROL L	40,0	32,0 - 48,0
CONTROL M	160,0	128,0 - 192,0
CONTROL H	2500,0	2000,0 - 3000,0

Консервант: ProClin 300.

Каждая лаборатория должна установить свои диапазоны для новых серий контролей на каждом уровне концентрации. Процедуру следует проводить путём не менее 20 исследований на протяжении нескольких (3-5) дней. В это исследование нужно включить возможные варианты вариabельности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Среди факторов вариантности могут быть:

- Несколько действующих калибровок
- Различные серии реагентов
- Различные серии калибраторов
- Различные аналитические модули
- Результаты, получаемые в разное время суток

Эти результаты следует использовать при определении параметров контроля качества Вашей лаборатории.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

• IVD

- При соблюдении необходимых условий хранения и использования контроли ARCHITECT ProGRP остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.
- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются материалы, полученные от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными, с ними следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2,² или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}
- Контроли содержат метилизотиазолон, которые являются компонентами ProClin. Эти компоненты классифицируются соответствующими директивами Европейского сообщества (ЕС) как: Вещество раздражающего действия (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 после использования утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S37 Носите защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.



Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Контроли можно использовать сразу после извлечения из холодильника, где они хранились при температуре 2-8°C. Перед использованием убедитесь в том, что контроли не заморожены, и перемешайте их, аккуратно переворачивая флаконы 5-10 раз. После каждого использования плотно закрывайте флаконы крышечкой и храните при температуре 2-8°C.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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.

ProClin является собственностью своего владельца.



ABBOTT JAPAN CO., LTD.
1-9-9, Roppongi
Minato-ku, Tokyo 106-8535, Japan
Tel. +81(3) 3589-9441



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



ABBOTT
Diagnostics Division

Август 2008

© 2008 Abbott Laboratories



ru
ProGRP
REF 1P45-01
S1P45R
48-1674/R1



ProGRP Calibrators

(ПроGRP калибраторы)

Используемые символы

REF	Регистрационный номер		Срок годности
IVD	Для диагностики на медицинском аппарате <i>In Vitro</i>	LOT	Номер серии
 8°C 2°C	Хранить при температуре 2-8°C	CAL A	Калибратор (A-F)
	См. инструкции по использованию	EC REP	Авторизованный представитель
			Производитель

АЗНАЧЕНИЕ

алибраторы ARCHITECT ProGRP Calibrators предназначены для калибровки системы ARCHITECT i при количественном определении про-гастрин высвобождающего пептида (ProGRP) в сыворотке или плазме крови человека.

Более подробная информация содержится во вкладыше к реагенту ARCHITECT ProGRP и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

ОДЕРЖИМОЕ

Флаконов (по 4,0 мл каждый) калибраторов ARCHITECT ProGRP. Калибратор А содержит цитратный буфер с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Калибраторы В-Е содержат синтетический ProGRP в цитратном буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация ProGRP (пг/мл)
CAL A	0,0
CAL B	20,0
CAL C	80,0
CAL D	320,0
CAL E	1250,0
CAL F	5000,0

Консервант: ProClin 300.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

алибраторы соотносены с внутренним референсным стандартом компании Abbott. Этот внутренний референсный стандарт произведен методом заведения синтетического ProGRP цитратным буфером с протеиновым (бычьим) стабилизатором.

ПРАВИЛА ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ



При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT ProGRP остаются стабильными до истечения срока годности.

Не используйте после истечения срока годности.

ВНИМАНИЕ: При работе с данным продуктом используются материалы, полученные от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными, с ними следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2,² или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4} Калибраторы содержат метилизотиазолы, которые являются компонентами ProClin. Эти компоненты классифицируются соответствующими директивами Европейского сообщества (ЕС) как: Вещество раздражающего действия (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 после использования утилизировать с обеспечением мер безопасности.
- S37 Носите защитную перчатку.
- S46 При проглатывании немедленно обратиться за медицинской помощью и предъявить врачу контейнер или этикетку.

Хранить при температуре 2-8°C.

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

алибраторы можно использовать сразу после извлечения из холодильника, где они хранились при температуре 2-8°C. Перед использованием убедитесь в том, что калибраторы не заморожены, и перемешайте их, аккуратно переворачивая флаконы 5-10 раз. После каждого использования плотно закрывайте флаконы крышечкой и храните при температуре 2-8°C.

БИБЛИОГРАФИЯ

- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. Fifth Edition. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World health Organization, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guidelines - Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.

ProClin является собственностью своего владельца.

ABBOTT JAPAN CO., LTD.
1-9-9, Roppongi
Minato-ku, Tokyo 106-8535, Japan
Tel. +81(3) 3589-9441

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

*i*Valproic Acid

(Вальпроевая кислота)

За дополнительной информацией по продукту
обращайтесь в
местную службу технической поддержки

Перед употреблением продукта внимательно прочитайте данную инструкцию. Следуйте рекомендациям, приведённым в данной инструкции. При отклонении от указаний по использованию данной инструкции надёжность результатов теста не гарантируется.

Используемые символы

REF	Регистрационный номер набора	SN	Номер серии
IVD	Для диагностики <i>In Vitro</i> на медицинском аппарате	CONTROL NO.	Номер контроля
LOT	Номер серии упаковки	REAGENT LOT	Номер серии реагента
	Срок годности	ASSAY CD-ROM	CD-ROM анализа
	Хранить при температуре 2-8 °C	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
	См. инструкции по эксплуатации	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
EC REP	Авторизованный представитель	SEPTUM	Мембрана
	Производитель	REPLACEMENT CAPS	Замещаемые крышки

Подробное описание используемых символов содержится в разделе **РЕАГЕНТЫ**.

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT iValproic Acid

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT iValproic Acid является *in vitro* хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения вальпроевой кислоты, противосудорожного средства, в сыворотке или плазме крови человека на системе ARCHITECT i с протоколом STAT. Получаемые результаты используются для мониторинга уровней вальпроевой кислоты в целях обеспечения адекватной терапии.

ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Вальпроевая кислота является противосудорожным средством широкого спектра, используемым самостоятельно или в комбинации с другими противосудорожными средствами для лечения малых эпилептических припадков.^{1,2} Она также показала себя эффективной при лечении генерализованных тонико-клонических и миоклонических припадков, а также атипических эпилептических, простых и сложных парциальных и смешанных больших и малых эпилептических припадков.^{1,3,4} Возможность лечения многих типов припадков одним антиконвульсантом привела к широкому использованию вальпроевой кислоты, особенно среди детей, у которых тонико-клонические и миоклонические припадки встречаются наиболее часто.⁵⁻⁷ Вальпроевая кислота показала свою эффективность в лечении многих пациентов, резистентных другим антиконвульсантам. У многих пациентов, принимающих вальпроевую кислоту, не развивается привыкание к её противосудорожному действию.⁸

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

ARCHITECT iValproic Acid является одноступенчатым иммуноанализом в режиме STAT по количественному определению вальпроевой кислоты в сыворотке или плазме крови человека с использованием технологии CMIA с гибкими протоколами анализа Chemiflex.

Образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к вальпроевой кислоте, и акридин-меченый конъюгат вальпроевой кислоты смешиваются и образуют реакционную смесь. Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к вальпроевой кислоте, связываются с вальпроевой кислотой, присутствующей в образце, и с акридин-меченым конъюгатом вальпроевой кислоты. После промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством вальпроевой кислоты 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

ARCHITECT iValproic Acid Reagent Kit (1P35)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл) микрочастиц, сенсibilизированных козьими анти-мышинными (GAM) (мышинные, моноклональные) антителами к вальпроевой кислоте, в ТРИС-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Консервант: ProClin 950.
- **CONJUGATE** 1 флакон (5,9 мл) акридин-меченого конъюгата вальпроевой кислоты в МЕС буфере с сурфактантом. Минимальная концентрация: 40,0 нг/мл. Консервант: ProClin 300.

Другие реагенты

ARCHITECT i Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Пре-триггерный раствор содержит 1,32% (вес/об) перексид водорода.

ARCHITECT i Trigger Solution

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

ARCHITECT i Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Промывочный буфер содержит забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробный препарат.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Для диагностики *In Vitro*.

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным продуктом используются биоматериалы человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными, с ними следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).⁹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил Биологической Безопасности, Уровень 2,¹⁰ или использовать другие методы обеспечения Биологической Безопасности.^{11,12}

- Оба компонента содержат метилизотиазолон, являющиеся компонентами ProClin и классифицирующиеся соответствующими Директивами Европейского Сообщества (ЕС) как: Раздражающее Вещество (Xi). Далее приводится классификация факторов риска (R) и безопасности (S).



- R43 Может вызвать раздражение кожи при контакте.
- S24 Избегать попадания на кожу.
- S35 Данный материал и его контейнер утилизировать с соблюдением мер безопасности.
- S37 Использовать защитные перчатки.
- S46 При проглатывании немедленно обратитесь за медицинской помощью и предъявите врачу контейнер или этикетку.

- Более подробная информация о безопасной утилизации азиды натрия и мерах безопасности во время работы 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.**
- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT iValproic Acid на борт системы в первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. Более подробная информация о перемешивании микрочастиц содержится в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа данной инструкции.
- **НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для обеспечения целостности реагента. Правильность результатов анализа не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.**
- Надевайте чистые перчатки при установке мембраны на открытые флаконы с реагентами, это предохранит от контаминации.
 - После установки мембраны на флакон с реагентом не **переворачивайте его**, иначе реагент вытечет, и это может повлиять на правильность результата анализа.
 - Со временем остаточные жидкости высохнут на поверхности мембраны. Это обычные сухие соли, не влияющие на качество анализа.
- Более подробная информация о мерах предосторожности при работе системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Инструкции по хранению

-  Храните тест-систему ARCHITECT iValproic Acid при температуре 2-8°C вертикально, она может использоваться сразу после извлечения из холодильника, где она хранилась при температуре 2-8°C.
- При соблюдении правил обращения и хранения реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.
- Набор реагентов ARCHITECT iValproic Acid может храниться на борту системы ARCHITECT i с опцией протокола STAT в течение максимум 30 дней. После 30 дней нахождения на борту тест-система не пригодна к использованию. Более подробная информация о мониторинге времени нахождения на борту находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Реагенты могут храниться на борту системы ARCHITECT *i* или вне её. Вне системы храните реагенты при температуре 2-8°C (с мембранами и сменными крышечками) в вертикальном положении. Вне системы рекомендуется хранить реагенты в их оригинальных лотках и коробках, чтобы обеспечить их вертикальное положение. Если флакон с микрочастицами хранился в холодильнике вне системы не в вертикальном положении (с установленной мембраной), тест-система не пригодна для использования. Более подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Если значение образца контроля выходит за рамки установленного диапазона, это может свидетельствовать о порче реагентов или технических неполадках с оборудованием. Результаты соответствующих анализов неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться также повторная калибровка тест-системы. Информация об устранении неисправностей находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

РАБОТА АНАЛИЗАТОРА

- До начала проведения анализа на системе ARCHITECT *i* с опцией протокола STAT должен быть установлен файл анализа ARCHITECT *i* Valproic Acid из CD-ROM Приложения C к анализу на ARCHITECT *i*. Более детальная информация об установке файла анализа, просмотре и редактировании параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.
- Информация о распечатке параметров анализа находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание процедур системы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.
- По умолчанию единицей измерения результатов анализа ARCHITECT *i* Valproic Acid является мкг/мл. Могут быть выбраны альтернативные единицы измерения мкмоль/л или мг/л, для этого надо изменить параметр анализа "Result concentration units" на мкмоль/л или мг/л. Система использует следующую формулу конверсии:

$$\text{Формула пересчёта: (Концентрация в мкг/мл)} \times (6,93) = \text{мкмоль/л}$$

$$\text{Формула пересчёта: (Концентрация в мкг/мл)} \times (1,00) = \text{мг/л}$$

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Перечисленные ниже виды пробирок для сбора образцов были проверены на возможность использования в анализе ARCHITECT *i* Valproic Acid. Другие виды пробирок для сбора образцов, включая пробирки с гелевым разделителем, не тестировались для этого анализа.

- Сыворотка крови человека
- Плазма крови человека, собранная в:
 - литий гепарин
 - калиевая соль EDTA
 - цитрат натрия
 - натрий гепарин
 - натрий EDTA
 - оксалат калия
- Образцы плазмы крови из пробирок с разными типами антикоагулянтов не могут использоваться взаимозаменяемо для мониторинга вальпроевой кислоты. Используйте цитрат только тогда, когда кровь собрана в полные пробирки, не вызывая таким образом эффект разведения.
- Жидкие антикоагулянты могут действовать как разбавители, что может привести к низким значениям концентрации в отдельных образцах пациентов.
- Система ARCHITECT *i* не может определять тип образца. В обязанности оператора входит определение правильности типов образцов в анализе ARCHITECT *i* Valproic Acid.

Состояние образцов

- Не используйте следующие образцы:
 - инактивированные нагреванием
 - сильно гемолизированные (>500 мг/дл)
 - образцы с явным микробным заражением
 - образцы, взятые от трупов, или любые другие жидкости организма

- Для получения правильных результатов из сыворотки и плазмы крови должны быть удалены фибрин, эритроциты или другие взвешенные частицы. В образцах сыворотки пациентов, получающих антикоагуляционную или тромболитическую терапию, может быть фибрин из-за того, что образование сгустков не закончилось.
- Чтобы избежать перекрестной контаминации при работе с образцами пациентов, соблюдайте меры предосторожности. Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток.
- Для получения правильных результатов проверьте все образцы на наличие пузырьков. Удалите пузырьки аппликатором до начала тестирования. Используйте новый аппликатор для каждого образца, это предотвратит перекрёстную контаминацию.

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора сыворотки и плазмы крови. Гравитационного отделения не достаточно при подготовке образцов.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы, медленно вращая пробирки на вортексе или перевернув их 10 раз. Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивать образцы, пока они не станут полностью однородными.
- Для получения правильных результатов до проведения анализа образцы должны быть помещены в центрифужную пробирку и отцентрифугированы, если
 - в них есть фибрин, эритроциты или другие взвешенные частицы,
 - требуется повторное тестирование или
 - они были заморожены и разморожены.
 Поместите очищенные образцы в чашечку для образцов или новую пробирку.
- Отцентрифугированные образцы с липидным слоем на поверхности необходимо перенести в чашечку для образца или новую пробирку. Соблюдайте осторожность, избегайте перенесения липидного слоя вместе с образцом.

Хранение

- Образцы могут храниться со сгустками или эритроцитами или без них до двух дней при комнатной температуре.¹³ Образцы без сгустков или эритроцитов могут храниться до семи дней охлаждёнными при температуре 2-8°C.¹³
- Образцы сыворотки или плазмы крови могут храниться до трёх месяцев при температуре -20°C или ниже.¹³
- Избегайте более пяти циклов заморозки/разморозки.

Транспортировка

- Рекомендуется перед транспортировкой отделить образцы от сгустков или эритроцитов.
- При транспортировке образцы следует упаковывать и маркировать в соответствии с государственными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Образцы могут перевозиться при температуре окружающей среды или на сухом или мокром льду. Не превышайте сроков хранения, указанных выше.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1P35 ARCHITECT *i* Valproic Acid Reagent Kit

Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой

- ARCHITECT *i* System с опцией протокола STAT
- 8K30 ARCHITECT *i* [ASSAY CD-ROM] -WW (кроме США) - Приложение C
- 1P35-01 ARCHITECT *i* Valproic Acid Calibrators
- 6E20-10 Abbott Immunoassay-MCC (жидкий) или другие коммерческие контроли
- ARCHITECT *i* [PRE-TRIGGER SOLUTION]
- ARCHITECT *i* [TRIGGER SOLUTION]
- ARCHITECT *i* [WASH BUFFER]
- ARCHITECT *i* [REACTION VESSELS]
- ARCHITECT *i* [SAMPLE CUPS]
- ARCHITECT *i* [SEPTUM]
- ARCHITECT *i* [REPLACEMENT CAPS]
- Пипетки и наконечники для пипеток (опционно)

Информация о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура проведения анализа

- Перед загрузкой набора реагентов ARCHITECT iValproic Acid на борт системы в первый раз необходимо перемешать флакон с микрочастицами, чтобы ресуспендировать микрочастицы, осевшие во время транспортировки. После загрузки микрочастиц на борт системы первый раз дальнейшее перемешивание не требуется.
- **Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.**
- Визуально проверьте, ресуспендировались ли микрочастицы. Если микрочастицы все ещё прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы полностью не ресуспендируются.
- **Если микрочастицы не ресуспендировались, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Обратитесь к местному представителю компании Abbott.**
- После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Более подробная информация о помещении мембраны на флакон находится с разделе **Меры предосторожности при работе** данной инструкции.
- Загрузите тест-систему ARCHITECT iValproic Acid в систему ARCHITECT i с протоколом STAT.
 - Проверьте наличие всех необходимых для анализа реагентов.
 - Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Более подробная информация о заказе калибровок находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Введите заявку на тесты.
 - Информация о заказе образцов пациентов и контролей, а также об общих операционных процедурах находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Минимальный объем образца в чашечке рассчитывается системой и распечатывается на отчете заказа (Order report). Объем одной чашечки для образцов достаточно для проведения только 10 повторов. До начала проведения анализа убедитесь в том, что в чашечке для образцов имеется соответствующий объем пробы, чтобы минимизировать испарение.
 - Приоритетные образцы: 70 мкл для первого теста ARCHITECT iValproic Acid плюс 20 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT iValproic Acid из той же чашечки для образцов.
 - ≤ 3 часов на борту: 150 мкл для первого теста ARCHITECT iValproic Acid плюс 20 мкл для каждого дополнительного теста ARCHITECT iValproic Acid из той же чашечки для образцов.
 - При использовании первичных или алиquotных пробирок используйте также измеритель образца для обеспечения достаточного объема образца пациента.
- Приготовьте калибраторы и контроли.
 - Калибраторы и контроли ARCHITECT iValproic Acid должны быть приготовлены в соответствии с инструкциями к ним.
 - Для получения рекомендуемых объемов калибраторов ARCHITECT iValproic Acid, держа флаконы вертикально, перенесите по 5 капель каждого калибратора в соответствующие чашечки для образца. Добавьте 150 мкл каждого контроля в каждую соответствующую чашечку для образцов.
- Загрузите образцы.
 - Более подробная информация о загрузке образцов находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите RUN.
- Более подробная информация о принципах работы находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимальных результатов важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, описанных 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 вальпроевой кислоты свыше 150,00 мкг/мл помечены флажком ">150.00" и могут быть разбавлены в соответствии с процедурой ручного разведения.

- Ручное разведение производится следующим образом:
 - Рекомендуется разводить образцы для анализа на вальпроевую кислоту в пропорции 1:10.
 - Добавьте 10 мкл образца пациента к 90 мкл калибратора A ARCHITECT iValproic Acid.
 - Оператор должен ввести фактор разведения в экраны пациента или контроля заказа (control order). Система использует фактор разведения для автоматического расчёта концентрации образца до разведения.
- Более подробная информация о заказе разведения находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Для проведения калибровки анализа ARCHITECT iValproic Acid протестируйте калибраторы A, B, C, D, E и F в повторях. Для оценки калибровки анализа необходимо протестировать по одному образцу всех уровней контролем вальпроевой кислоты. Убедитесь, что значения контроля анализа не выходят за рамки установленного диапазона. Калибраторы должны быть загружены в приоритетные позиции.
- Диапазон калибровки: 0,00 - 150,00 мкг/мл.
- После того как калибровка ARCHITECT iValproic Acid принята и сохранена, могут тестироваться все остальные образцы без дальнейшей калибровки, если не происходит следующее:
 - используется тест-система с новым серийным номером
 - контроли выходят за границы допустимого диапазона
- Более подробная информация о проведении калибровки находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования контроля анализа ARCHITECT iValproic Acid заключаются в тестировании по одному контролю всех концентраций каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Соблюдайте правила Вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов. В каждой лаборатории должны быть установлены приемлемые контрольные диапазоны. Если значение контроля выходит за рамки этого диапазона, результаты сопутствующих анализов неверны, и образцы должны быть протестированы снова. Может потребоваться также повторная калибровка анализа.

Проверка параметров теста

Информация о протоколах проверки параметров теста находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В. Анализ ARCHITECT iValproic Acid относится к методологической группе 2.

Используйте калибраторы ARCHITECT iValproic Acid вместо MasterCheck, как это описано в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вычисление

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

Сигнальные сообщения (Флажки)

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле Флажки. Описание флажков, которые могут появиться в этом поле, находится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерения (Сообщаемый диапазон)

Диапазон измерения анализа ARCHITECT iValproic Acid - от 2,00 мкг/мл до 150,00 мкг/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Если результаты анализа ARCHITECT iValproic Acid не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование, чтобы подтвердить результаты.
- В диагностических целях результаты анализа должны интерпретироваться с учётом других данных; например, симптомы, результаты других тестов, клинические проявления и т.д.

- Образцы плазмы крови из пробирок с разными типами антикоагулянтов не могут использоваться взаимозаменяемо для мониторинга вальпроевой кислоты. Используйте цитрат только тогда, когда кровь собрана в полные пробирки, не вызывая таким образом эффект разведения.
- 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).^{14,15} Анализы таких образцов на тест-системе, использующей моноклональные мышинные антитела, могут приводить к ошибочно завышенным или заниженным значениям.¹⁵
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут реагировать с иммуноглобулинами реагента, интерферируя с *in vitro* иммуноанализами.¹⁶ Присутствие гетерофильных антител в образцах пациентов может служить причиной аномальных значений. Для адекватной диагностики может понадобиться дополнительная информация.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Между уровнями вальпроевой кислоты в сыворотке крови и контролированием эпилептических припадков не существует четкой взаимозависимости,¹⁷ хотя для большинства пациентов для эффективной терапии требуется концентрация в сыворотке на уровне по крайней мере 50 мкг/мл.^{3,4} Был предложен терапевтический уровень вальпроевой кислоты в диапазоне от 50 до 100 мкг/мл.¹⁻³ Из-за значительных индивидуальных различий в необходимой для эффективной терапии дозировке для проведения такой эффективной терапии требуется определение концентраций вальпроевой кислоты в сыворотке крови.^{3,7,18} Информацию о подборе правильной дозировки вальпроевой кислоты и времени взятия образца для анализа на вальпроевую кислоту смотрите во вкладыше производителя к упаковке препарата или в настольном справочнике врача (Physicians' Desk Reference, PDR).

Основные побочные эффекты вальпроевой кислоты желудочно-кишечные. Сообщалось, что у до 16% взрослых и более 22% детей, получающих вальпроевую кислоту, отмечается тошнота, рвота, диарея и т.д.¹⁹ Нарушения ЦНМ обычно носят временный характер и могут быть устранены снижением дозировки любого антиконвульсанта, принимаемого параллельно.¹⁹ Редким побочным эффектом вальпроевой кислоты является дисфункция печени.⁴

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗА

Воспроизводимость

Анализ ARCHITECT *i*Valproic Acid разработан так, чтобы иметь воспроизводимость $\leq 10\%$ общего КВ.

Было проведено исследование в соответствии с инструкциями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, бывший NCCLS), Протокол EP5-A2.²⁰ Тестировали контроль Abbott Immunoassay-MCC (жидкий) (уровни 1, 2 и 3) и четыре панели сыворотки крови человека с использованием трёх серий реагентов в двух повторах, дважды в день, в течение 20 дней, на трёх анализаторах. Каждая серия реагентов в этом исследовании использовала свою собственную калибровочную кривую. Результаты анализа суммированы в таблице.*

				Средн. конц. (мкг/ мл)	Внутри серии		Суммарный показатель	
Образец	Ана- лизатор	Серии реагента	Кол.		СКО	%КВ	СКО	%КВ
Уровень 1	1	1	80	38,50	1,10	2,86	1,38	3,58
	2	2	80	37,16	0,89	2,38	1,00	2,69
	3	3	80	36,51	1,11	3,05	1,23	3,37
Уровень 2	1	1	80	79,79	2,96	3,71	3,83	4,80
	2	2	80	75,55	1,91	2,52	2,32	3,07
	3	3	80	76,39	3,10	4,05	3,10	4,06
Уровень 3	1	1	80	142,61	3,91	2,74	4,16	2,92
	2	2	80	140,97	4,91	3,48	5,39	3,82
	3	3	80	141,43	4,63	3,27	5,73	4,05
Панель 1	1	1	80	21,30	0,85	3,97	1,00	4,69
	2	2	80	21,03	0,53	2,52	0,67	3,19
	3	3	80	20,18	0,58	2,87	0,72	3,57
Панель 2	1	1	80	52,28	1,75	3,34	1,96	3,75
	2	2	80	49,70	1,53	3,07	1,66	3,34
	3	3	80	49,68	1,34	2,70	1,55	3,12
Панель 3	1	1	80	103,23	3,82	3,70	4,10	3,97
	2	2	80	99,54	2,80	2,81	3,02	3,03
	3	3	80	100,83	3,00	2,98	3,45	3,42
Панель 4	1	1	80	119,28	3,98	3,33	4,38	3,67
	2	2	80	115,71	3,85	3,33	4,01	3,47
	3	3	80	116,88	4,03	3,45	4,49	3,84

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

Выход

Тест ARCHITECT *i*Valproic Acid имеет средний выход $100 \pm 10\%$.

Было проведено исследование на базе пяти образцов сыворотки крови и пяти образцов плазмы крови, в котором вальпроевую кислоту добавляли к образцам до концентраций 0, 15, 30, 75 и 113 мкг/мл. Концентрацию вальпроевой кислоты определяли с помощью теста ARCHITECT *i*Valproic Acid и был рассчитан процент выхода. Средний процент выхода теста ARCHITECT *i*Valproic Acid для сыворотки крови был в диапазоне от 91% до 100%, а для плазмы крови - от 90% до 98%.*

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

Линейность

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

Исследование линейности проводили методом разведения пяти образцов сыворотки крови и пяти образцов плазмы крови калибратором А ARCHITECT *i*Valproic Acid. Концентрацию вальпроевой кислоты определяли с помощью теста ARCHITECT *i*Valproic Acid и был рассчитан процент выхода. Средний процент выхода теста ARCHITECT *i*Valproic Acid для сыворотки крови был в диапазоне от 94% до 105%, а для плазмы крови - от 98% до 103%.* Репрезентативные данные этого исследования суммированы в следующих таблицах.*

602

Образцы сыворотки крови ARCHITECT iValproic Acid

Образец	Фактор разведения	Наблюдаемая концентрация (мкг/мл)	% выхода ^a
1	Неразведённый	149,45	--
	1:2	72,02	96
	1:4	35,88	96
	1:10	13,94	93
2	Неразведённый	149,80	--
	1:2	73,82	99
	1:4	36,32	97
	1:10	14,69	98
3	Неразведённый	148,53	--
	1:2	72,03	97
	1:4	34,66	93
	1:10	14,45	97

Образцы плазмы крови ARCHITECT iValproic Acid

Образец	Фактор разведения	Наблюдаемая концентрация (мкг/мл)	% выхода ^a
1	Неразведённый	149,74	--
	1:2	75,24	100
	1:4	36,87	98
	1:10	14,99	100
2	Неразведённый	146,77	--
	1:2	73,68	100
	1:4	35,12	96
	1:10	14,02	96
3	Неразведённый	148,70	--
	1:2	73,46	99
	1:4	37,91	102
	1:10	14,76	99

$$^a \text{ \% выхода} = \frac{\text{Наблюдаемая концентрация разведённого образца (мкг/мл)} \times \text{Фактор разведения}}{\text{Наблюдаемая концентрация неразведённого образца (мкг/мл)}} \times 100$$

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

Чувствительность

Аналитическая чувствительность

Аналитической чувствительностью считается нижний предел выявления, она определяется как среднее значение фоновой пробы плюс СКО, полученное на фоновой пробе и умноженное на два. Анализ ARCHITECT iValproic Acid разработан так, чтобы иметь чувствительность $\leq 2,00$ мкг/мл.

Предел фона (ПФ) и Предел выявления (ПВ)

ПФ и ПВ анализа ARCHITECT iValproic Acid были определены в соответствии с протоколом EP17-A2¹ CLSI при ложно положительных (α) менее 5% и ложно отрицательных (β) менее 5%. Исследование было проведено с использованием одной фоновой пробы (60 повторов) и пяти образцов с низкой концентрацией вальпроевой кислоты (в 15 повторах каждый); ПФ = 0,27 мкг/мл и ПВ = 0,51 мкг/мл.*

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

Специфичность

Специфичность анализа ARCHITECT iValproic Acid определили, изучив перекрёстную реактивность веществ, химическая структура или параллельный приём которых могут быть причиной потенциальной интерференции с анализом ARCHITECT iValproic Acid. Специфичность анализа была определена методом добавления каждого вещества к образцам сыворотки крови с уровнями вальпроевой кислоты от 50 до 100 мкг/мл. Средняя величина интерференции, наблюдаемая в этом исследовании, была в диапазоне от -2,47% до 3,19%, исключая 4-ene-valproic acid и Clonazepam. Эти два компонента имеют среднюю перекрёстную реактивность 47,83% и 20,28% соответственно, что соответствует средним изменениям концентрации вальпроевой кислоты в 4,78 мкг/мл и 0,24 мкг/мл.*

Вещество	Концентрация (мкг/мл)
3-keto-valproic acid	150
3-hydroxy-valproic acid	10
4-hydroxy-valproic acid	60
4-ene-valproic acid (2-N-propyl-4-pentenoic acid)	10
2-propyl-glutarate	50
5-hydroxy-valproic acid	25
Clonazepam	1,2

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

Интерференция

Потенциальная интерференция в анализе ARCHITECT iValproic Acid следующих веществ имеет средний выход $100 \pm 10\%$ от контрольных результатов на указанных уровнях.

Было проведено исследование теста ARCHITECT iValproic Acid в соответствии с протоколом EP7-A2²² CLSI. К образцам сыворотки крови с уровнями концентрации вальпроевой кислоты 50 и 100 мкг/мл добавляли следующие потенциально интерферирующие вещества. Наблюдаемый во время исследования средний процент выхода был в диапазоне от 98% до 109%.*

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация
Триглицериды	3000 мг/дл
Гемоглобин	500 мг/дл
Билирубин	20 мг/дл
Низкий белок	3 г/дл
Высокий белок	13 г/дл

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

Оценка других потенциально интерферирующих веществ

Анализ ARCHITECT iValproic Acid разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ в присутствии НАМА и ревматоидного фактора (РФ).

Было проведено исследование теста ARCHITECT iValproic Acid, в котором образцы с НАМА и РФ тестировались с целью определения клинической специфичности. Пять положительных на НАМА образцов и пять образцов, положительных на РФ, были протестированы на процент выхода, при этом в каждый образец была добавлена вальпроевая кислота в концентрациях 50 и 100 мкг/мл. Средний процент выхода для образцов с НАМА был в диапазоне от 103% до 104%, а для образцов с РФ - от 103% до 109%.*

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

Из-за структуры вальпроевой кислоты (длинноцепочная жирная кислота) и высокой чувствительности теста некоторые формы пластификаторов, лаков, паров красок и жирных кислот могут интерферировать с реагентами ARCHITECT iValproic, при этом результаты теста могут быть сомнительными. В целях недопущения интерференции не храните материалы, перечисленные в разделах ПРОЦЕДУРА, Предоставляемые материалы или Необходимые материалы, не предоставляемые с тест-системой, там, где могут быть эти материалы или их пары.

Метод сравнения

Тест ARCHITECT iValproic Acid имеет угловой коэффициент $1,0 \pm 0,1$ и коэффициент корреляции (r) of $\geq 0,95$ для образцов при сравнении с тест-системой AxSYM Valproic Acid. Было проведено исследование, в котором образцы сыворотки крови были проанализированы с использованием метода регрессии Passing-Bablok^a, результаты суммированы в следующей таблице.*

ARCHITECT iValproic Acid vs. AxSYM Valproic Acid			
Число наблюдений	Угол наклона (95%ДИ) ^b	Пересечение (95% ДИ)	Коэффициент корреляции
152	0,978 (0,956 - 1,003)	0,651 (-0,472 - 1,684)	0,986

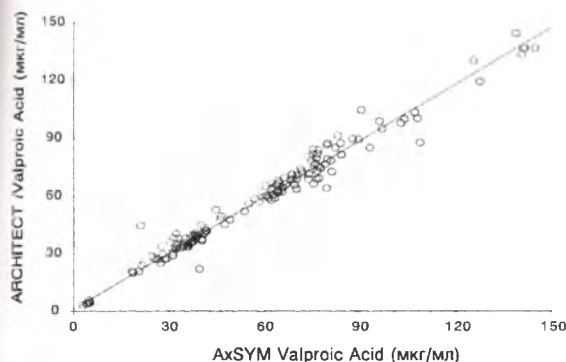
Диапазон образцов (ARCHITECT) = 3,13 - 144,10 мкг/мл

Диапазон образцов (AxSYM) = 3,32 - 145,06 мкг/мл

^a Метод линейной регрессии без специальных допущений относительно распределения образцов и ошибок при измерении.²³

^b Доверительный интервал (ДИ)

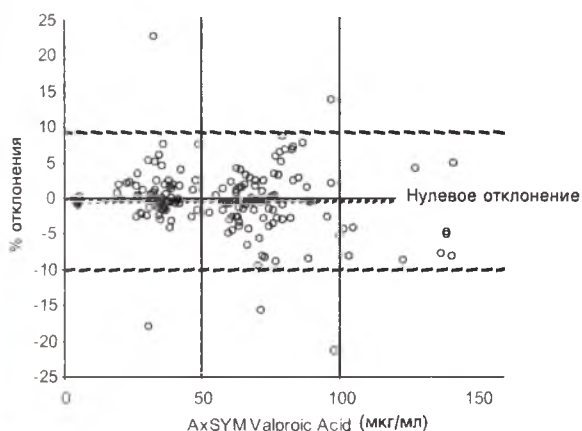
ARCHITECT Valproic Acid vs AxSYM Valproic Acid



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

Анализ отклонения ARCHITECT Valproic Acid vs. AxSYM Valproic Acid был проведен на базе тех же 152 образцов в диапазоне от 3,13 до 144,10 мкг/мл и 3,32 - 145,06 мкг/мл соответственно. Следующие репрезентативные данные дают представление о разнице между этими двумя тест-системами. Среднее расхождение между ARCHITECT vs. AxSYM в соответствии с данным исследованием было -0,386%. 95%-ый доверительный интервал среднего расхождения составил от -1,181 до 0,410%. В обычном терапевтическом диапазоне при лечении вальпроевой кислотой (50 - 100 мкг/мл по результатам теста AxSYM) среднее отклонение было -0,353% с 95%-м доверительным интервалом -1,442% - 0,736%. Результаты исследования суммированы ниже.* Вертикальные линии показывают обычный терапевтический диапазон при лечении вальпроевой кислотой.

% отклонения ARCHITECT Valproic Acid и AxSYM Valproic Acid



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

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, et al. Sodium valproate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1977;13:81-123.
2. Simon D, Penry JK. Sodium di-n-propylacetate (DPA) in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1975;16:549-73.
3. Bruni J, Wilder BJ. Valproic acid. Review of a new antiepileptic drug. *Arch Neurol* 1979;36:393-8.
4. Browne TR. Valproic acid. *N Engl J Med* 1980;302(12):661-6.
5. Coulter DL, Wu H, Allen RJ. Valproic acid therapy in childhood epilepsy. *JAMA* 1980;244(8):785-8.
6. Sherard ES, Steiman GS, Couri D. Treatment of childhood epilepsy with valproic acid: results of the first 100 patients in a 6-month trial. *Neurology* 1980;30:31-5.
7. Redenbaugh JE, Sato S, Penry JK, et al. Sodium valproate: pharmacokinetics and effectiveness in treating intractable seizures. *Neurology* 1980;30:1-6.
8. Dren AT, Giardina WJ, Hagen NS. Valproic acid. In: Goldberg ME. *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances*. Washington, DC: American Pharmaceutical Association Academy of Pharmaceutical Sciences;1979:58-97.
9. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
10. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
11. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
12. 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.
13. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Valproate. In: *Samples: From the Patient to the Laboratory*. 3rd ed. Germany: Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA 2003;Annex [CD-ROM]:370.
14. Schreff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Acta Endocrinol* 1985;45:87985.
15. 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.
16. Boscato LM, Stuart MC. - ретерофильных антител а Problem for all Immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
17. Lewis JR. Valproic acid (depakene): a new anticonvulsant agent. *JAMA* 1978;240(20):2190-2.
18. Adams DJ, Luders H, Pippenger C. Sodium valproate in the treatment of intractable seizure disorders: a clinical and electroencephalographic study. *Neurology* 1978;28:152-7.
19. Garossino A. Valproic acid. *Can Pharm J* 1979;112:135-7.
20. 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.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
22. 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.
23. 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.

ДОБАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Physician's Desk Reference. 62nd ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare Inc. 2007.

190

ARCHITECT, Chemiflex и AxSYM являются торговыми марками компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

Все другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Произведено DENKA SEIKEN CO., LTD. Токио, Япония,
для Abbott Diagnostics Division

Дистрибьютор Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

и
ABBOTT,
65205 Wiesbaden, Germany

 **ABBOTT**
Diagnostics Division

Октябрь 2008

© 2008 Abbott Laboratories

ARCHITECT
SYSTEM

ru
*i*Valproic Acid

REF 1P35-01

S1P35R

48-1711/R1

IVD

CE

*i*Valproic Acid Calibrators

(Калибраторы *i*Valproic Acid)

Используемые символы

REF

Регистрационный номер

CAL A

Калибратор (A - F)

IVD

Для диагностики *In Vitro* на медицинском аппарате



Хранить при температуре 2-8°C



Внимание:
См. прилагаемую документацию

LOT

Номер серии упаковки



Срок годности

EC REP

Авторизованный представитель



Производитель



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**
FEDERAL SERVICE OF HEALTH CARE AND SOCIAL DEVELOPMENT CONTROL

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
REGISTRATION CERTIFICATE**

№ ФСЗ 2008/00066

от 7 февраля 2008 года

Срок действия: не ограничен.

Настоящее удостоверение выдано

ООО "Эбботт Лэбораториз",

Россия, 115114, Москва, Дербенёвская набережная, д. 11А, офис 409

и подтверждает, что изделие медицинского назначения

Реагенты диагностические in vitro для иммуноферментного анализатора

AxSYM (см. Приложение на 2 листах)

производства

"Эбботт Лэбораториз", США

ABBOTT Laboratories, 100/200 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois

60064-3500, USA.

класс потенциального риска 1

ОКП 93 9816

соответствующее комплекту регистрационной документации

КРД № 57756 от 27.12.2007

приказом Росздравнадзора от 7 февраля 2008 года № 378-Пр/08

разрешено к импорту, продаже и применению на территории Российской Федерации

Руководитель Федеральной службы

по надзору в сфере здравоохранения



**ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ
ATTACHMENT**

Лист 1

№ ФСЗ 2008/00066

- I. Реагенты диагностические in vitro для иммуноферментного анализатора AxSYM:
1. AxSYM Циклоспорин реагент - AxSYM Cyclosporine Reagent pack.
 2. AxSYM Циклоспорин стандартные калибраторы - AxSYM Cyclosporine Standard Calibrators.
 3. AxSYM Циклоспорин контроли - AxSYM Cyclosporine Controls.
 4. AxSYM Циклоспорин дополнительный реагент - AxSYM Cyclosporine Reagent Accessories.
 5. AxSYM Фолат реагент - AxSYM Folate Reagent Pack.
 6. AxSYM Фолат эталонные калибраторы - AxSYM Folate Master Calibrators.
 7. Фолат (стандартные) калибраторы - Folate Calibrators.
 8. Фолат контроли - Folate Low and High Controls.
 9. AxSYM Фолат контроль средней концентрации - AxSYM Folate Medium Controls.
 10. Фолат лизирующий реагент - Folate Lysis Reagent.
 11. AxSYM Фолат разбавитель образцов - AxSYM Folate Specimen Diluent.
 12. AxSYM Фолат разбавитель белка - AxSYM Folate RBC Protein Diluent.
 13. AxSYM Кортизол реагент - AxSYM Cortisol Reagent Pack.
 14. AxSYM Кортизол стандартные калибраторы - AxSYM Cortisol Standard Calibrators.
 15. AxSYM Кортизол контроли - AxSYM Cortisol Controls.
 16. AxSYM Общий бета-хорионический гонадотропин реагент - AxSYM Total β -hCG Reagent Pack.
 17. AxSYM Общий бета-хорионический гонадотропин эталонные калибраторы - AxSYM Total β -hCG Master Calibrators.
 18. AxSYM Общий бета-хорионический гонадотропин стандартные калибраторы - AxSYM Total β -hCG Standard Calibrators.
 19. AxSYM Общий бета-хорионический гонадотропин контроли - AxSYM Total β -hCG Controls.
 20. AxSYM Общий бета-хорионический гонадотропин разбавитель - AxSYM Total β -hCG Specimen Diluent.
 21. AxSYM Раковый антиген CA 125 реагент - AxSYM CA 125 Reagent Pack.
 22. AxSYM Раковый антиген CA 125 эталонные калибраторы - AxSYM CA 125 Master Calibrators.
 23. AxSYM Раковый антиген CA 125 калибраторы - AxSYM CA 125 Standard Calibrators.

**ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ
ATTACHMENT**

Лист 2

№ ФСЗ 2008/00066

24. AxSYM Раковый антиген CA 125 контроли - AxSYM CA 125 Controls.
 25. AxSYM Раковый антиген CA 125 разбавитель - AxSYM CA 125 Specimen Diluent.
 26. AxSYM Ультрочувствительный ТТГ реагент - AxSYM Ultra sensitive hTSH II Reagent Pack.
 27. AxSYM Ультрочувствительный ТТГ эталонные калибраторы - AxSYM Ultrasensitive hTSH II Master Calibrators.
 28. AxSYM Ультрочувствительный ТТГ калибраторы - AxSYM Ultrasensitive hTSH II Standard Calibrators.
 29. AxSYM ультрочувствительный ТТГ контроль - AxSYM Ultrasensitive hTSH II Controls.
 30. AxSYM Ультрочувствительный ТТГ разбавитель - AxSYM Ultrasensitive hTSH II Specimen Diluent.
 31. AxSYM Витамин В-12 реагент - AxSYM В 12 Reagent Pack.
 32. AxSYM Витамин В-12 стандартные калибраторы - AxSYM В 12 Standard Calibrators.
 33. AxSYM Витамин В-12 контроли - AxSYM В 12 Controls.
 34. AxSYM Витамин В-12 разбавитель образцов - AxSYM В12 Specimen Diluent.
 35. AxSYM МВ-фракция креатининкиназы реагент - AxSYM СК-МВ Reagent Pack.
 36. AxSYM МВ-фракция креатининкиназы эталонные калибраторы - AxSYM СК-МВ Master Calibrators.
 37. AxSYM МВ-фракция креатининкиназы стандартные калибраторы - AxSYM СК-МВ Standard Calibrators.
 38. AxSYM МВ-фракция креатининкиназы контроли - AxSYM СК-МВ Controls.
 39. AxSYM МВ-фракция креатининкиназы разбавитель - AxSYM СК-МВ Specimen Diluent.
 40. AxSYM Тропонин-I ADV реагент - AxSYM Troponin-I ADV Reagent Pack.
 41. AxSYM Тропонин-I ADV калибраторы - AxSYM Troponin-I ADV Standard Calibrators.
 42. AxSYM Тропонин-I ADV контроли - AxSYM Troponin-I ADV Controls.
- II. Организации-изготовители:
- ABBOTT Laboratories, USA 100/200 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois;
 - Abbott Ireland Diagnostics Division (A.I.D.D.), Finisklin Business Park, Sligo, Ireland;
 - Abbott Ireland Diagnostics Division (A.I.D.D.), Lisnamuck, Longford, Ireland;



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
FEDERAL SERVICE OF HEALTH CARE AND SOCIAL DEVELOPMENT CONTROL

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
REGISTRATION CERTIFICATE
№ ФСЗ 2007/00596

от 12 ноября 2007 года

Срок действия: не ограничен.

Настоящее удостоверение выдано

«Сименс Медикал Селюшенс Диагностикс», США, Великобритания,
Siemens Medical Solutions Diagnostics, 511, Benedict Avenue,
Tarrytown, NY 10591-5097, USA

и подтверждает, что изделие медицинского назначения

Набор реагентов для иммунохемилюминесцентного анализа
на анализаторах IMMULITE One, IMMULITE 1000, IMMULITE 2000
для in-vitro диагностики: показатели нарушения гормонального
статуса и аутоиммунных процессов (см. Приложение на 3 листах)
производства

«Сименс Медикал Селюшенс Диагностикс», США, Великобритания,
Siemens Medical Solutions Diagnostics, 511, Benedict Avenue,
Tarrytown, NY 10591-5097, USA (см. Приложение п. II)

класс потенциального риска I

ОКП 93 9817

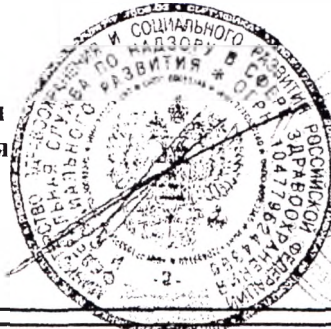
соответствующее комплекту регистрационной документации

КРД № 32178 от 09.10.2007

приказом Росздравнадзора от 12 ноября 2007 года № 3763-Пр/07

разрешено к импорту, продаже и применению на территории Российской
Федерации

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения
и социального развития



Н.В. Юргель

**ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ
ATTACHMENT**

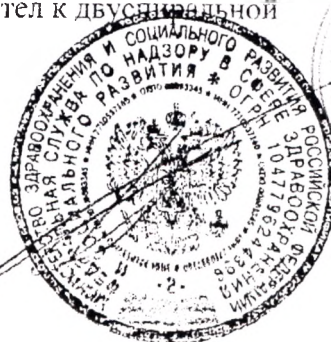
Лист 2

№ ФСЗ 2007/00596

17. Набор реагентов для определения свободной b-субъединицы хорионического гонадотропина человека (бета-XI Ч свободного)/Free Beta HCG.
18. Набор реагентов для определения свободного (неконъюгированного) эстриола/Unconjugated Estriol.
19. Набор реагентов для определения глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ)/SHBG.
20. Набор реагентов для определения прогестерона/Progesterone.
21. Набор реагентов для определения пролактина/Prolactin.
22. Набор реагентов для определения общего тестостерона/Total Testosterone.
23. Набор реагентов для определения дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С)/DHEA-SO₄.
24. Набор реагентов для определения кальцитонина/Calcitonin.
25. Набор реагентов для определения остеокальцина/Osteocalcin.
26. Набор реагентов для определения маркера резорбции костей (дезоксипиридинолин)/Pyrilinks-D.
27. Набор реагентов для определения паратиреоидного гормона интактного/Intact PTH.
28. Набор реагентов для определения паратиреоидного гормона интактного турбо/Turbo PTH.
29. Набор реагентов для определения адренокортикотропного гормона (АКТГ)/ACTH.
30. Набор реагентов для определения кортизола/Cortisol.
31. Набор реагентов для определения альбумина/Albumin.
32. Набор реагентов для определения инсулина/Insulin.
33. Набор реагентов для определения С-пептида/C-Peptide.
34. Набор реагентов для определения инсулиноподобного фактора роста-I/IGF-I.
35. Набор реагентов для определения протеина-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста/IGFBP-3.
36. Набор реагентов для определения соматотропного гормона (СТГ)/GH.
37. Набор реагентов для определения антител к двуцепочечной ДНК/Anti-dsDNA.

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения
и социального развития

12 ноября 2007 года



Н.В. Юргель

НАЗНАЧЕНИЕ

Калибраторы ARCHITECT iValproic Acid Calibrators предназначены для калибровки системы ARCHITECT i с опцией протокола STAT при количественном определении вальпроевой кислоты в сыворотке и плазме крови человека.

Более подробная информация содержится в инструкции к тест-системе ARCHITECT iValproic Acid и в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (4 мл каждый) калибраторов ARCHITECT iValproic Acid Calibrators. Калибраторы A-F содержат сыворотку крови человека. Калибраторы B-F содержат вальпроевую кислоту. Консервант: азид натрия.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация вальпроевой кислоты	
	(мкг/мл) или (мг/л)	(мкмоль/л)
CAL A	0,00	0,00
CAL B	9,00	62,37
CAL C	18,00	124,74
CAL D	36,00	249,48
CAL E	75,00	519,75
CAL F	150,00	1039,50

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные калибраторы приготовлены гравиметрически с использованием референсного стандарта USP для вальпроевой кислоты. Калибраторы ARCHITECT iValproic Acid Calibrators соотнесены с внутренними референсными калибраторами.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Для использования при диагностике *In Vitro*.
- При соблюдении необходимых условий хранения и использования калибраторы ARCHITECT iValproic Acid Calibrators остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.

-  **ВНИМАНИЕ:** данный продукт содержит компоненты, которые изготовлены из биоматериалов человека и/или могут быть потенциально инфекционными. Полный перечень содержится в разделе **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что продукты, полученные из биоматериалов человека, или инактивированные микроорганизмы не инфицированы. В связи с этим, все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. С реагентами и полученными от человека образцами следует обращаться в соответствии со Стандартом по обращению с патогенными микроорганизмами, полученными из крови, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA)¹. При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, Уровень 2,² или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}
- Сыворотка крови человека, использованная в калибраторах, не реактивна на HBsAg, HIV-1 Ag или HIV-1 RNA, анти-HCV, HCV RNA и анти-HIV-1/HIV-2.
- Данный продукт содержит азид натрия. При контакте с кислотами высвобождается очень токсичный газ. Этот материал и его контейнер должны утилизироваться с соблюдением мер безопасности.

-  **Хранить при температуре 2-8°C.**

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Калибраторы могут использоваться сразу после извлечения из холодильника (2-8°C).
- Перед употреблением перемешайте их, аккуратно переворачивая флаконы (5-10 раз). После каждого использования закройте флаконы плотно крышками и поместите обратно в холодильник (2-8°C).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, January 2007.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. 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.



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064 USA



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

Произведено DENKA SEIKEN CO., LTD. Токио, Япония,
для Abbott Diagnostics Division
Дистрибьюторы:
Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA
и ABBOTT, 65205 Wiesbaden, Germany

 **ABBOTT**
Diagnostics Division

Август 2008
©2008 Abbott Laboratories



Handwritten signature in black ink.