***WADA* tehniskais dokuments – TD2019DL v. 2.0**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Dokumenta numurs: | TD2019DL | Versijas numurs: | 2.0 |
| Sagatavoja: | *WADA* Laboratorijas ekspertu grupa | Apstiprinājusi: | *WADA* izpildkomiteja |
| Datums: | 2019. gada 15. maijs | Spēkā stāšanās datums: | 2019. gada 1. septembris |

# IZŠĶIRŠANAS ROBEŽAS APSTIPRINĀTĀ SLIEKŠŅA VIELU DAUDZUMA NOTEIKŠANAI

**1.0. Ievads**

Šo tehnisko dokumentu piemēro kvantitatīvai sliekšņa vielas noteikšanai *paraugā*, jo īpaši ņemot vērā izšķiršanas robežas (*DL*), ko piemēro, lai noteiktu, vai rezultāts liecina par *nelabvēlīgu analīžu rezultātu* (*AAF*). Tajā aprakstīta arī mērījumu nenoteiktības (*MU*) informācijas izmantošana šādu *DL* noteikšanā.

Par sliekšņa vielas mērījumu *paraugā* ziņo kā par *AAF*, ja lielums (kas izteikts kā izmērīto analītisko lielumu koncentrācija, attiecība vai rādītājs) ar pietiekamu ticamības pakāpi (95 %) pārsniedz robežvērtību (*T*) attiecībā uz minēto *aizliegto vielu* (vai vielu vai *marķieru* attiecību vai kombināciju), kā noteikusi *WADA*.

Šajā dokumentā ir noteiktas prasības tādās jomās kā:

1. maksimālās *MU* vērtības;

2. *DL* noteikšana sliekšņa vielām;

3. ziņošana.

Papildu norādījumi ir sniegti 1. papildinājumā, tostarp:

* *MU* aplēses;
* kvantitatīvo apstiprināšanas procedūru izstrāde un validācija;
* *MU* verifikācija laboratorijā.

# 2.0. Mērījumu nenoteiktības maksimālie līmeņi

Maksimāli pieļaujamā kombinētā standarta nenoteiktība (*uc\_Max*) ir minimālā prasība, kas laboratorijai jāievēro attiecībā uz mērījuma nenoteiktību, kas aplēsta līmeņos, kuri ir tuvi robežvērtībai, ziņojot par sliekšņa vielas noteikšanas rezultātu. *uc\_Max* vērtības ir noteiktas tā, lai laboratorija varētu pamatoti paļauties, ka varēs strādāt to ietvaros, piemērojot kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras sliekšņa vielu noteikšanai.

Parasti *uc\_Max* tiek piešķirta, izmantojot stabilus atveidojamības standartnovirzes (*SD*) datus, kas iegūti no kombinētiem iesaistītās laboratorijas rezultātiem, kuri iegūti attiecīgās ārējās kvalitātes novērtēšanas shēmas (*EQAS*) kārtās. Gadījumos, kad jauna sliekšņa viela tiek iekļauta *aizliegto vielu sarakstā*, pirms ir pieejami *EQAS* darbības dati, tiks izmantotas alternatīvas pieejas, lai piešķirtu attiecīgo *uc\_Max.* Šādā gadījumā piešķirtā *uc\_Max* ir jāpārskata, un tā jāapstiprina *WADA* laboratorijas ekspertu grupai (*LabEG*). Ja kļūst pieejami dati no turpmākām *EQAS* kārtām, *uc\_Max* var pārskatīt, lai tā atbilstu faktiskajai laboratoriju analītiskajai veiktspējai.

*WADA* iegūtie *EQAS* rezultāti liecina, ka šīs minimālās prasības ir piesardzīgas. Nosakot mērķvērtības, tiek pieņemts, ka ar *MU* datiem saistītās brīvības pakāpes ir augstas.

Laboratorijas novērtē kombinēto standarta nenoteiktību (*uc*) attiecībā uz rezultātu tādā līmenī, kas ir tuvs *T*, katrā kvantitatīvajā sliekšņa vielu apstiprināšanas procedūrā. Aplēstais *uc* nedrīkst būt lielāks par 1. tabulā norādīto *uc\_Max* vērtību, kuru lielākoties nosaka, izmantojot metodes atveidojamības (*SR*) aplēsi, kas iegūta no *WADA EQAS* datiem. Kā iepriekš norādīts, šīs *uc\_Max* vērtības ir uzskatāmas par piesardzīgām, tādēļ laboratorijas var ziņot arī par mazākām *uc* vērtībām.

1. papildinājumā ir izklāstītas dažādas pieejas, kā iegūt nolūkam atbilstīgas *uc* aplēses saistībā ar konkrētās mērīšanas procedūras rezultātiem.

## 1. tabula

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sliekšņa viela** | **Robežvērtība (*T*)c** | **Maks. kombinētā standarta nenoteiktība *(uc\_Max) T* līmenī** | | **Izšķiršanas robeža (*DL*)**a, c | |
|  |  |
| **Absolūtā**b | **Relatīvā (%)** |
| Karboksi-THCd | **150 ng/ml**i | 15 ng/ml | 10 | **180 ng/ml** | |
| Salbutamolse | **1,0 µg/ml**i | 0,10 µg/ml | 10 | **1,2 µg/ml** | |
| Formoterolse | **40 ng/ml**i | 6,0 ng/ml | 15 | **50 ng/ml** | |
| Morfīnsf | **1,0 µg/ml**i | 0,15 µg/ml | 15 | **1,3 µg/ml** | |
| Katīnsh | **5,0 µg/ml** | 0,50 µg/ml | 10 | **6,0 µg/ml** | |
| Efedrīnsg | **10 µg/ml** | 0,50 µg/ml | 5,0 | **11 µg/ml** | |
| Metilefedrīnsg | **10 µg/ml** | 0,50 µg/ml | 5,0 | **11 µg/ml** | |
| Pseidoefedrīnsg | **150 µg/ml** | 7,5 µg/ml | 5,0 | **170 µg/ml** | |
| Cilvēka horiona gonadotropīns (*hCG*) | **5,0 *IU*/l**j, k  **2,0 *IU*/l**j, l | 1,0 *IU*/lk  0,40 *IU*/ll | 20  20 | **5,0 *IU*/l**j, k | |
| **2,0 *IU*/l**j, l | |

a) Paziņotā *DL* atbilst *T*, kam pieskaitīta aizsargjosla *g*, kas vienāda ar 1,645ꞏ*uc \_Max*, noapaļojot līdz otrajam nozīmīgajam skaitlim. Aizsargjosla atbilst paplašinātajai *MU*, kas nodrošina > 95 % aptvēruma intervālu (*U95 %*) attiecībā uz rezultātu robežvērtības koncentrācijā, pamatojoties uz vienpusēju normālo sadalījumu.

b) *u*c\_*Max* ir izteikta līdz diviem nozīmīgajiem skaitļiem.

c) Ja *parauga* īpatnējais svars (*SG*)[[1]](#footnote-1)(*SGSample*) ir lielāks par (>) 1,018[[2]](#footnote-2), koriģēto aizsargjoslu (*gadj*) pieskaita pie robežvērtības (*Tadj*), kas koriģēta pēc *SG*, lai noteiktu *DL* atsevišķam pārbaudes rezultātam (*DLadj*).

*SG* korekcija pret *T* jāveic, izmantojot šādu formulu:



kur *SGSample\_Max* aprēķina kā:



*UMax\_SG*= 0,002 ir maksimālā pieļaujamā paplašinātā nenoteiktība (*U*95 %, *k* = 2) attiecībā uz *SG*, kas noteikts no *WADA EQAS*.

Tādējādi atbilstošais koriģētais *DLadj* ir šāds:



kur *uc\_Max (Tadj)* ir absolūtais *uc\_Max* pie *Tadj*, kas aprēķināts kā:



Līdz ar to formulu *DLadj* var vienkāršot šādi:



Noteikto *DLadj* bez noapaļošanas saīsina līdz tādam pašam ciparam aiz komata kā *DL* (piemēram, morfīna *DLadj*, kas ir 1,416, izsaka kā 1,4; pseidoefedrīna *DLadj*, kas ir 189,35, izsaka kā 189; efedrīna *DLadj*, kas ir 11,8, izsaka kā 11).

d) 11-nor-Δ9-tetrahidrokanabinol-9-karbonskābe.

e) Ja šī eksogēnā sliekšņa viela tiek konstatēta kopā ar aizliegtu diurētisku vai citu maskējošu līdzekli (kas iekļauts *aizliegto vielu saraksta* S5 klasē), sliekšņa vielas apstiprināšanai nepieciešama tikai savienojuma identificēšana, nevis tās kvantitatīva noteikšana.[[3]](#footnote-3) Šādos gadījumos gan eksogēno sliekšņa vielu, gan diurētisko/maskējošo līdzekli laboratorija apstiprina un par to paziņo kā par *AAF* (beta-2 agonists, kas vienmēr ir aizliegts, t. i., *gan sacensībās*, gan *ārpus sacensībām*, tiek paziņos kā *AAF*, ja tiek identificēts **jebkurā koncentrācijā**, saskaņā ar spēkā esošo tehnisko dokumentu (*TD IDCR*) [1]).

f) Reizēm morfīna atrade var būt radusies, lietojot atļautu vielu, piemēram, kodeīnu. Tādēļ laboratorijām jāziņo par morfīna *AAF* gadījumos, kad ir izpildīti abi šādi nosacījumi:

* kopējā morfīna koncentrācija urīnā ir augstāka par *DL* (pēc korekcijas, ja *SG* > 1,018), proti, 1,3 µg/ml (*Mtotal* > 1,3 µg/ml), un
* kopējā morfīna un kopējā kodeīna (brīvā kodeīna + kodeīna-6-glikuronīda, kas izteikts kā kodeīna ekvivalents) koncentrāciju attiecība ir vienāda vai lielāka par 2,0 (*Mtotal/Ctotal* ≥ 2,0, kas izteikta, noapaļojot uz leju (saīsinot) līdz vienam ciparam aiz komata), izņemot:

ja *Ctotal* > 5,0 µg/ml (kas izteikta, noapaļojot uz leju (saīsinot) līdz vienam ciparam aiz komata, un pēc koncentrācijas korekcijas, ja *SG* > 1,018), kas liecina par tīra kodeīna uzņemšanu. Šādā gadījumā morfīna kvantitatīvā noteikšana nav nepieciešama, un par rezultātu ziņo kā par “negatīvu”.

g) Ja šī eksogēnā sliekšņa viela tiek konstatēta kopā ar aizliegtu diurētisku vai citu maskējošu līdzekli (kas iekļauts *aizliegto vielu saraksta* S5 klasē), sliekšņa vielas apstiprināšanai nepieciešama tikai savienojuma identificēšana, nevis tās kvantitatīva noteikšana.**4** Šādos gadījumos laboratorija apstiprina diurētisko/maskējošo līdzekli un ziņo par to kā par *AAF*. Par stimulantu, kas ir aizliegts tikai *sacensībās*, ziņo kā par *AAF* tikai gadījumos, kad to konstatē saskaņā ar spēkā esošo *TD IDCR* [1] un tā **aplēstā koncentrācija ir lielāka par piemērojamo ziņojamo robežu**, kas noteikta spēkā esošajā tehniskajā dokumentā *TD MRPL* [3].

h) Laboratorija ziņo par katīnu kā par *AAF*, ja tā koncentrācija urīnā ir lielāka par *DL*. Tomēr, ja *paraugā* tiek konstatēts arī pseidoefedrīns koncentrācijās, kas zemākas par *DL*, paziņo arī aplēsto pseidoefedrīna koncentrāciju un pārbaudes ziņojumā sniedz piezīmi par to, vai katīna atrade varētu būt radusies, ievadot pseidoefedrīnu. Lēmumu par to, vai katīna atrade ir antidopinga noteikumu pārkāpums, pieņem rezultātu pārvaldības procesā.

i) Robežas koncentrācijas pamatā ir kopējais vielas saturs, kas definēts kā brīvās vielas un tās glikurokonjugēto formu kombinācija, kura izteikta kā vielas ekvivalents (*piemēram*, kopējā morfīna pamatā ir brīvā morfīna, morfīna-3-glikuronīda un morfīna-6-glikuronīda kombinācija, un to izsaka kā morfīna ekvivalentu).

j) Endogēnām sliekšņa vielām, kurām *T* ir noteikta, pamatojoties uz atsauces kolekciju statistiku, kolekcijas *T* jau ir iekļauta mērījumu nenoteiktība; tādējādi *T* atbilst *DL*.

k) Piemēro, ja heterodimēra *hCG* kvantitatīvai noteikšanai izmanto imūntestus.

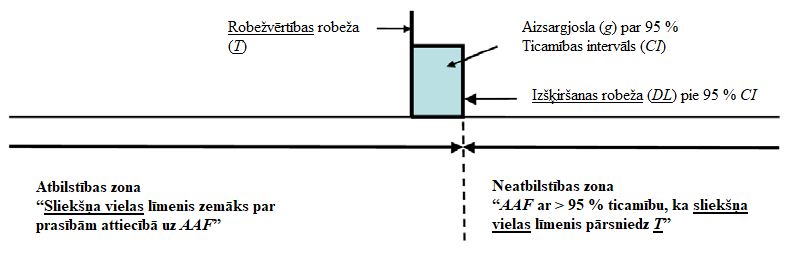
l) Piemēro, ja heterodimēra *hCG* kvantitatīvai noteikšanai izmanto *LC-MS/MS* metodi. Konkrēti norādījumi par *hCG* atražu mērīšanu un paziņošanu ir sniegti *WADA* tehniskajā dokumentā par ziņošanu par cilvēka *hCG* un *LH* atradēm vīriešu dzimuma *sportistu* urīnā un to pārvaldību (*TD CG/LH*) [4].

Piezīme. Cilvēka augšanas hormons (*hGH*) ir arī definēts kā sliekšņa viela. Lai piemērotu *hGH* diferenciālos imūntestus un/vai *hGH* biomarķieru pārbaudi, piemērojamās *uc\_Max* vērtības un atbilstošās *DL* tiek norādītas attiecīgajā tehniskajā dokumentā, proti, *TD GH* [5], vai laboratorijas pamatnostādnēs [6].

*ISL* [2] ir noteikta prasība, lai sliekšņa vielām piemēroto kvantitatīvo apstiprināšanas procedūru rezultātu pamatā būtu vidējais rādītājs no trim neatkarīgiem iegūtajiem rezultātiem. Rezultātā iegūtā relatīvā standartnovirze (*RSD*, %) atbilst kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras metodes validācijas datiem. Laboratorijas mērījumu procedūras *MU*, kas aplēsts pēc analītiskās metodes validācijas datiem, ir tāds, lai nodrošinātu lēmuma pieņemšanu par *AAF* neatbilstību gadījumos, kad iegūto datu vidējais rādītājs pārsniedz 1. tabulā norādīto atbilstošo *DL*.

# 3.0. Izšķiršanas robežu noteikšana sliekšņa vielām

Ja *aizliegtajai vielai* ir noteikta *T*, *DL* ir šīs *aizliegtās vielas* rezultāta vērtība noteiktā *paraugā*, kas iegūta apstiprinātā mērīšanas procedūrā, un, pārsniedzot šo *DL*, var pieņemt lēmumu, ka *T* ir pārsniegta ar statistisko ticamības pakāpi vismaz 95 %, un tādējādi *AAF* ir pamatots. Tas ir ilustrēts 1. attēlā.



**1. attēls.** Aizsargjoslas (*g*) izmantošana, lai noteiktu *DL* attiecībā pret robežvērtības robežu un lai diferencētu atbilstības un neatbilstības zonas.

*DL* vērtību aprēķina kā *T* vērtības un aizsargjoslas (*g*) summu, kur *g* aprēķina, pamatojoties uz attiecīgo *WADA* maksimālo pieņemamo vērtību (vienība/ml) kombinētajai standarta nenoteiktībai (*uc\_Max*), kas norādīta 1. tabulā, izmantojot aptvēruma koeficientu *k*, kas ir 1,645 (95 % aptvēruma diapazons, vienpusējs normālais sadalījums).



Ja *paraugā* konstatētā vērtība pārsniedz *T* vērtību, bet ir mazāka par *DL*, laboratorija paziņo šo rezultātu kā negatīvu rezultātu un iekļauj ieteikumu (*piemēram*, pārbaudes ziņojuma sadaļā “Atzinums”) rezultātu pārvaldības iestādei ņemt vērā šo rezultātu nākotnes “mērķa un izlūkdatu” pārbaudes plānošanā. Šis rezultāts nav *AAF* neatkarīgi no *MU* vērtības, ko laboratorija paziņo attiecībā uz rezultātu.

Piezīme. Atbilstības lēmuma noteikums, ko piemēro testiem, kurus izmanto tādu endogēno sliekšņa vielu kvantitatīvai noteikšanai, kurām *T* ir noteikta atsauces kolekcijas statistikā (piemēram, *hCG*, *hGH* diferenciālie imūntesti un *hGH* biomarķieru metode), neparedz iekļaut aizsargjoslu, jo *MU* jau ir iekļauta *T* vērtībā.

# 4.0. Ziņošana

4.1. Pārbaudes ziņojums

Par sliekšņa vielas koncentrāciju *paraugā* paziņo *ADAMS* kā par vidējo vērtību no trīsreiz iegūtiem rezultātiem, noapaļojot **uz leju** (saīsinot) līdz tādam pašam ciparu skaitam aiz komata kā piemērojamajā *DL*, lai novērtētu atbilstību *DL* un izmantotu to kā pamatu, paziņojot *AAF*.

[Piemēram, formoterola daudzumu 52,7 ng/ml paziņo kā “52 ng/ml”; katīna rezultātu 7,57 µg/ml paziņo kā “7,5 µg/ml”; efedrīna rezultātu 12,2 µg/ml norāda kā “12 µg/ml”; pseidoefedrīna rezultātu 173,7 µg/ml norāda kā “173 µg/ml”; morfīna rezultātu 1,35 µg/ml paziņo kā “1,3 µg/ml” un *hCG* koncentrāciju 7,38 *IU*/l paziņo kā “7,3 *IU*/l”].

Minimālās prasības, paziņojot *AAF* sliekšņa vielai, ir šādas:

* + - rezultāts (kas piešķirts un paziņots, kā norādīts iepriekš);
    - paziņojums, ka rezultāts pārsniedz (>) attiecīgo *DL*, un
    - relatīvā *uc* (%), kas saistīta ar rezultātu līmeņos, kuri ir tuvi *T* vērtībai, kas noteikta kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras metodes validācijas laikā.

Ar iepriekš minētās informācijas sniegšanu pietiek, lai būtu izpildītas *WADA* prasības par *AAF* paziņošanu sliekšņa vielai.

[Ziņošanas piemērs pārbaudes ziņojumā.

“*Aizliegtās vielas* A” koncentrācija *paraugā*, kas iegūta, izmantojot kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru, un norādīta saskaņā ar *WADA TD DL* ziņošanas noteikumiem, ir X (vienības). Tā pārsniedz *DL* (pēc korekcijas attiecībā uz *SG*, ja piemērojams) attiecībā uz A no Y (vienības). Relatīvā kombinētā standarta nenoteiktība (*uc* %), ko laboratorija aplēsusi rezultātam pie robežvērtības Z (pēc korekcijas attiecībā uz *SG*, ja piemērojams) [vienības], ir “*b*” (%), un tā nepārsniedz relatīvo *uc Max* (“c”, %), kas norādīta *WADA TD DL.*

Šis rezultāts atbilst *WADA TD DL* prasībām attiecībā uz nelabvēlīgo analīžu rezultātu, kas liecina par A klātbūtni *paraugā* tādā koncentrācijā, kas pārsniedz Z (vienību) robežvērtību (pēc korekcijas attiecībā uz *SG*, ja piemērojams)].

4.2. Laboratoriskās dokumentācijas pakete

Informācijas avots lēmuma pieņemšanai par *AAF* ir mērījumu rezultāts, ko laboratorija noteikusi, izmantojot savu kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru. Šo informāciju iekļauj laboratoriskās dokumentācijas paketē. Rezultātu paziņošana ar saistīto paplašināto *MU*, izmantojot aptvēruma koeficientu (*k*), kas ir 2, ir izplatīta prakse. Tā nodrošina paplašinātu *MU* (*U95 %*) rezultātam, kas ir līdzvērtīgs 95 % aptvēruma intervālam attiecībā uz sliekšņa vielas vērtību *paraugā*, pamatojoties uz divpusējo normālo sadalījumu.

Laboratoriskās dokumentācijas paketē iekļauj šādu informāciju:

* + - ja ir nepieciešama korekcija attiecībā uz *SG*, *parauga* *SG*, koriģēto robežvērtību un rezultātā iegūto koriģēto *DL*;
    - paziņojumu, ka relatīvā *uc* (%) attiecībā uz rezultātiem pie robežvērtības nepārsniedz maksimālo pieļaujamo relatīvo *uc*\_*Max* (%), kas norādīta *TD DL* 1. tabulā vai spēkā esošā tehniskajā dokumentā, vai laboratorijas pamatnostādnēs;
    - laboratorijas rezultātu sliekšņa vielai *paraugā* (vienības), kā noteikts un bez saīsināšanas, ar *uc*, kas saistīta ar rezultātu. Parasti to iesniedz, paziņojot *U95 %* (vienības[[4]](#footnote-4)), ko laboratorija noteikusi, pamatojoties uz divpusējo 95 % aptvēruma intervālu (*k* = 2), un kas izteikta kā *x* ± *U95 %*.

[*AAF* paziņošanas piemērs laboratoriskās dokumentācijas paketē,

*Aizliegtās vielas* A koncentrācija *paraugā*, kas iegūta, izmantojot kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru, un norādīta saskaņā ar *WADA TD DL* ziņošanas noteikumiem, ir X (vienības). Tā pārsniedz *DL* (pēc korekcijas attiecībā uz *SG*, ja piemērojams) attiecībā uz A no Y (vienības). Relatīvā kombinētā standarta nenoteiktība (*uc*, %), ko laboratorija aplēsusi rezultātam pie robežvērtības Z (pēc korekcijas attiecībā uz *SG*, ja piemērojams) [vienības], ir “*b*” (%), un tā nepārsniedz relatīvo *uc Max* (“c”, %), kas norādīta *WADA TD DL.*

Šis rezultāts atbilst *WADA TD DL* prasībām attiecībā uz *nelabvēlīgo analīžu rezultātu*, kas liecina par A klātbūtni *paraugā*, koncentrācijā, kas pārsniedz Z (vienības) robežvērtību (pēc korekcijas attiecībā uz *SG*, ja piemērojams)].

Laboratorijas rezultāts attiecībā uz A, ietverot saistīto paplašināto nenoteiktību *U95 %*, kas līdzvērtīga divpusēja 95 % aptvēruma intervālam (*k* = 2), ir “*d ± e*” (vienības).]

4.3. Interpretācijas piemēri

4.3.1. Efedrīns ir noteikts *paraugā* ar *SG* vērtību 1,018 koncentrācijā 12,2 µg/ml, izmantojot mērīšanas procedūru, kur relatīvā *uc* ir 3,6 % attiecībā uz rezultātu pie robežvērtības 10 µg/ml.

Šis rezultāts ir *AAF*, jo efedrīna koncentrācija *paraugā*, kas piešķirta saskaņā ar iepriekš 4.1. punktā noteiktajiem ziņošanas noteikumiem, ir 12 µg/ml un tādējādi pārsniedz attiecīgo efedrīna *DL* 11 µg/ml. Novērotā rezultāta standarta nenoteiktība *uc*, kas atbilst relatīvajai *uc* 3,6 %, ir 0,44 µg/ml. Šādus gadījumus paziņo tā, kā norādīts turpmāk.

[Pārbaudes ziņojums.

Efedrīna koncentrācija *paraugā*, kas iegūta, izmantojot kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru, un norādīta saskaņā ar *WADA TD DL* ziņošanas noteikumiem, ir 12 µg/ml. Tā pārsniedz attiecīgo efedrīna *DL* 11 µg/ml. Relatīvā kombinētā standarta nenoteiktība (*uc*, %), ko laboratorija aplēsa attiecībā uz rezultātu pie robežvērtības (10 µg/ml), ir 3,6 %*.* Šis rezultāts atbilst *WADA TD DL* prasībām attiecībā uz *nelabvēlīgo* *analīžu rezultātu*, kas liecina par efedrīna klātbūtni *paraugā* tādā koncentrācijā, kas pārsniedz robežvērtību 10 µg/ml.]

[Laboratoriskās dokumentācijas pakete.

Efedrīna koncentrācija *paraugā*, kas iegūta, izmantojot kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru, un norādīta saskaņā ar *WADA TD DL* ziņošanas noteikumiem, ir 12 µg/ml. Tā pārsniedz attiecīgo efedrīna *DL* 11 µg/ml. Relatīvā kombinētā standarta nenoteiktība (*uc*, %), ko laboratorija aplēsa attiecībā uz rezultātu pie robežvērtības (10 µg/ml), ir 3,6 %*.*

Relatīvā *uc* (3,6 %) nepārsniedz relatīvo *uc\_Max* (5,0 %), kas norādīta spēkā esošajā *TD DL* attiecībā uz efedrīna koncentrācijām pie robežvērtības*.*

Efedrīna rezultāts, ietverot saistīto paplašināto nenoteiktību *U95 %*, kas līdzvērtīga divpusējam 95 % aptvēruma intervālam (*k* = 2), ir 12,2 ± 0,88 µg/ml.

Šis rezultāts atbilst *WADA TD DL* prasībām attiecībā uz *nelabvēlīgo analīžu rezultātu*, kas liecina par efedrīna klātbūtni *paraugā* tādā koncentrācijā, kas pārsniedz robežvērtību 10 µg/ml.]

4.3.2. Morfīns ir noteikts *paraugā* ar *SG* vērtību 1,022 koncentrācijā 1,47 µg/ml, izmantojot mērīšanas procedūru, kur relatīvā *uc* ir 14 % attiecībā uz rezultātu pie robežvērtības 1,0 µg/ml. *DLadj*, kas aprēķināta saskaņā ar formulu (5), ir 1,56 µg/ml.

Šis rezultāts nav *AAF*, jo morfīna koncentrācija *paraugā*, kas piešķirta saskaņā ar iepriekš 4.1. punktā noteiktajiem ziņošanas noteikumiem, ir 1,4 µg/ml un tādējādi nepārsniedz *DLadj* morfīnam, izsakot ar vienu ciparu aiz komata kā 1,5 μg/ml. Novērotā rezultāta standarta nenoteiktība *uc*, kas atbilst relatīvajai *uc* 14 %, ir 0,20 µg/ml.

Tā kā morfīna koncentrācija pārsniedz koriģēto *T* vērtību (1,2 µg/ml), bet nepārsniedz koriģēto *DL* (1,5 µg/ml), laboratorija paziņo šo rezultātu kā negatīvu rezultātu un iekļauj ieteikumu (*piemēram*, pārbaudes ziņojuma sadaļā “Atzinums”) rezultātu pārvaldības iestādei ņemt vērā šo rezultātu nākotnes “mērķa un izlūkdatu” pārbaudes plānošanā.

Piezīme. Ja *aizliegtas vielas* rezultāts *paraugā* nedaudz pārsniedz *DL*, laboratorijas rezultāta paplašinātā nenoteiktība *U95 %* (*k* = 2) var paplašināties zemāk par *DL*. Svarīgi atzīmēt, ka tādēļ netiek anulēts *AAF*. Atbilstošs laboratorijas vērtības statistiskais salīdzinājums ar *T* (nevis *DL*), izmantojot vienpusēja sadalījuma (*k* = 1,645) aptvēruma koeficientu un ņemot vērā rezultāta *uc*, parāda, ka šis rezultāts ar vairāk nekā 95 % ticamību atbilst *aizliegtās vielas* līmenim *paraugā*, kas pārsniedz *T* vērtību.

# 1. PAPILDINĀJUMS

**1. Mērījumu nenoteiktības (*MU*) aplēšana**

Starptautiskajā metroloģijas vārdnīcā (*ISO/IEC Guide 99:2007* [ISO/*IEC* Rokasgrāmata 99:2007]) [7] *MU* formāli definēta kā parametrs, kas raksturo izmērāmajam lielumam piesaistīto daudzuma vērtību izkliedi.

Vienkāršāk sakot, rezultāta kombinētā standarta *MU* [*uc(y)*] ir ekvivalenta standartnovirzes (*SD*) aplēsei, kas saistīta ar rezultātu (*y*), kurš iegūts attiecībā uz analizējamo paraugu. Reizinot *uc(y)* ar aptvēruma koeficientu (*k*), iegūst paplašināto *MU* (*U*), kas saistīta ar rezultātu (*y*). Konkrētam paraugam rezultāta (*y*) un ar to saistītā *U* kombinācija norāda aptvēruma diapazonu, kurā paredzams konstatēt parauga patieso vērtību norādītajā aptvēruma līmenī. Attiecībā uz lielāko daļu dopinga kontroles mērķu minimālā prasība rezultātu paziņošanai ir *U vērtība*, kas atbilst 95 % aptvēruma diapazonam.

Akreditācijai saskaņā ar ISO/IEC 17025 [8], kā arī atbilstībai *ISL* [2], ir nepieciešams, lai laboratorijas novērtē ar saviem rezultātiem saistīto *MU* un attiecīgā gadījumā paziņo nenoteiktību. ISO/IEC 17025 ir ieteikts aplēst *MU*, izmantojot pieeju, kas atbilst principiem, kuri aprakstīti rokasgrāmatā *ISO/IEC Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* [ISO/*IEC* Rokasgrāmata par nenoteiktības izteikšanu mērījumos] (*GUM*) [9].

Minimālās prasības, kas jāpiemēro jebkurai pieejai, lai aplēstu *MU* sliekšņa vielu kvantitatīvās apstiprināšanas procedūrā, ir:

* + visaptverošs nenoteiktības novērtējums, kurā ņem vērā visus attiecīgos mērījumu kļūdas avotus;
  + nenoteiktības, ko rada nejauša un sistemātiska ietekme, jāapstrādā līdzīgi, *t. i.*, tās jāizsaka un jākombinē kā saistīto varbūtības sadalījumu variācijas;
  + nenoteiktības novērtējums, ko veic ar mērījumu rezultātu statistisko analīzi (A tips), vai alternatīvās metodes, kuru pamatā ir citi dati/informācija (B tips), tiek atzītas par vienādi derīgiem rīkiem, un
  + nenoteiktības, kas saistītas ar gala rezultātiem, izsaka vai nu kā *SD* (standarta nenoteiktība, *uc*), vai kā *SD* reizinājumu (paplašinātā nenoteiktība, *U*), izmantojot noteiktu skaitlisko koeficientu (aptvēruma koeficients, *k*).

*GUM* citētie piemēri nenoteiktības novērtēšanai ir saistīti ar vienu metodi, kas citur tiek dēvēta par “analītisko”, “modelēšanas” vai “augšupvērsto” pieeju. *GUM* pamatprincipi ļauj izmantot arī vairāk vispārējas pieejas *MU* avotu novērtēšanai, kuras parasti dēvē par “lejupvērstām” vai “empīriskām” pieejām, kurās izmanto datus, kas iegūti no laboratorijas iekšējiem vai starplaboratoriju metodes validācijas pētījumiem, iekšējās kvalitātes kontroles procedūrām vai no *EQAS* rezultātiem. Visas šīs pieejas potenciāli atbilst *GUM* principiem, ja iepriekš uzskaitītās minimālās prasības tiek pienācīgi (bet ne vienmēr izsmeļoši) risinātas un iegūtā *MU* aplēse ir piemērota mērījuma paredzētajam mērķim. Ir pieejamas dažādas atsauces, kas sniedz derīgus piemērus par “augšupvērstām” un “lejupvērstām” pieejām *MU* aplēšanai [10, 11].

Četras atsevišķas pieejas, ko piemēro kombinētās standarta mērījumu nenoteiktības *uc(y)* aplēšanai un kas ir saistītas ar individuālo rezultātu (*y*), ir sīkāk aprakstītas turpmāk. Tās attiecīgi izmanto:

A) modelēšanas pieeju, kuras pamatā ir *GUM* aprakstītie principi;

B) iekšējo metodes validāciju datu kombinēšanai ar kvalitātes kontroles datiem;

C) datus, kas iegūti sadarbības ietvaros veiktos izmēģinājumos;

D) datus, kas iegūti no *EQAS*.

Nenoteiktības aplēšanai izmantotajai stratēģijai nav jāatbilst tikai vienam ekskluzīvam modelim, un praksē var izmantot divās vai vairākās dažādās pieejās iegūto datu kombināciju.

Visas šīs pieejas atbilst *GUM* un tiek uzskatītas par pieņemamām. Jebkuru no šīm pieejām laboratorija var izmantot, lai aplēstu *MU*, kas saistīta ar mērījumu rezultātiem, ar nosacījumu, ka laboratorijas aplēses nepārsniedz maksimāli pieļaujamo (mērķa) *MU*, kas saistīta ar konkrēto *WADA* norādīto sliekšņa vielu noteikšanu. Šīs maksimāli pieļaujamās *MU* ir iegūtas piesardzīgos aprēķinos, pamatojoties uz *EQAS* darbības datiem.

A) Modelēšanas pieeja

Šajā gadījumā laboratorija izstrādā mērījumu vienādojumu vai modeli, kurā rezultāts (*y*) ir neatkarīgu ievades parametru *x1, x2, x3… .xn* funkcija, un tie visi ietekmē mērījumu rezultātu.

Ja matemātiskais modelis ir saskaitīšanas/atņemšanas un reizināšanas/saskaitīšanas darbību kombinācija, tad, lai aprēķinātu *uc(y)*, izmanto atbilstošu kvadrātisku kombināciju. Šo pieeju sauc arī par “augšupvērstu” jeb “*GUM*” pieeju.

Ja vienādojums ir šāds:



tad ar rezultātu saistītā *uc(y)* ir šāda:



Ja vienādojums ir šāds:



tad ar rezultātu saistīto *uc(y)* nodrošina:



Piezīme. Nenoteiktības budžets, kas iegūts, izmantojot šo pieeju, norāda dažādu nenoteiktības avotu relatīvo lielumu, bet rada risku, ka pietrūks kāda veicinoša faktora, kas var būtiski ietekmēt vispārējo *MU* aplēsi. Tomēr tas ir vērtīgs līdzeklis, lai noteiktu, kur kvantitatīvās apstiprināšanas procedūrā ir atrodami galvenie nenoteiktības avoti, un lai noteiktu, kam jāpievēršas, ja ir vēlams samazināt rezultātu vispārējo *MU*, kas iegūta, izmantojot kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru.

B) Laboratorijas iekšējā datu pieeja

Šajā pieejā pieņem, ka kvantitatīvā apstiprināšanas procedūra ir veikta laboratorijas iekšējā validācijā, tostarp veicot laboratorijas iekšējās atveidojamības aplēsi (to sauc arī par starpposma precizitāti vai neprecizitāti). Tās pamatā ir trīs komponentu mērīšanas modelis:



Rezultāts (*y*) ir summa, ko veido mērīšanas metodes vidējais rādītājs (*m*) atveidojamības apstākļos, metodes novirzes (*B*) aplēse un nejaušas kļūdas ietekme (*e*), kā arī ar rezultātu saistītā *uc(y)*, ko nodrošina:



Laboratorijas iekšējās atveidojamības vai rezultātu starpposma precizitātes aplēsi, ko parasti iegūst no laboratorijas iekšējās kvalitātes kontroles un metodes validācijas datiem, var izteikt kā standartnovirzi (*sw*). Tā nodrošina nolūkam atbilstīgu nenoteiktības ietekmes aplēsi no *u(m)* un *u(e)* izteiksmēm un “iekšēji redzamajiem” nobīdes komponentiem (*BInt*).



Ja (*y*) ir vienreizējas analīzes rezultāts, ar rezultātu saistītās standarta nenoteiktības aprēķināšanas vienādojums vienkāršojas līdz šādam:



kur *BExt* ir aplēse par nobīdi, kas nav ņemta vērā laboratorijas iekšējos pētījumos;

kur (*y*) ir *n* reizes atkārtotu analīžu vidējais lielums:



Piezīme. Pareizi piemērojot, šī pieeja, tāpat kā citas empīriskās pieejas, ir tikpat derīga kā modelēšanas pieeja, un tai jāsniedz piesardzīga, bet pragmatiska *MU* aplēse.

C) Starplaboratoriju metodes darbības datu pieeja

Ja laboratorija ir piedalījusies starplaboratoriju salīdzinājumā, lai novērtētu kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru, vai ir pierādījusi atbilstošu literatūras metodes ieviešanu, kas validēta, izmantojot šādu pieeju, metodes (*sR*) starplaboratoriju *SD*, kas aprēķināta no salīdzinājuma rezultātiem, var izmantot kā ar šo metodi iegūtā individuālā rezultāta *uc* aplēsi:



(*y* ir *n* reizes atkārtotu analīžu vidējais lielums)

Šī pieeja praksē ir piemērojama tikai tad, ja validācijas pētījums ietver starplaboratoriju izmēģinājumu ar vairākiem centriem, kas veikts saskaņā ar iepriekš noteiktu eksperimentālo protokolu.

Piezīme. Galvenos mainīguma avotus var novērtēt starplaboratoriju pētījumos, sniedzot aplēses par atkārtojamības standartnovirzi (*sr*), atveidojamību (*sR*) un metodes nobīdi (*b*) (attiecībā pret zināmo atsauces vērtību). Atveidojamību var izmantot kā *uc* aplēsi, kas saistīta ar atsevišķu mērījumu rezultātu, kas iegūts, izmantojot šo kvantitatīvo apstiprināšanas procedūru.

D) *EQAS* līdzdalības pieeja

Dati, kas iegūti, pastāvīgi piedaloties *EQAS*, dažos gadījumos ļauj aprēķināt dalībnieku izmantoto metožu kopuma darbības raksturlielumu, kuru, ja nav pareizi izveidota starplaboratoriju pētījuma, var izmantot kā piesardzīgu aplēsi par kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras atveidojamību (*sR*), ko izmanto konkrētā laboratorija.Termins *sR* šajā projektā tiek lietots galvenokārt otrajā nozīmē. Šī aplēse ir derīga tikai gadījumos, kad:

* + *EQAS* kārtas dalībnieku norādītās vērtības (pēc traucējošo vielu izslēgšanas) iekļaujas normālā Gausa sadalījumā;
  + laboratorijas iekšējā atkārtojamība (*sr*) šai metodei ir mazāka par atšķirību dalībnieka rezultātos;
  + nenoteiktības ietekme, ko rada *EQAS* parauga nestabilitāte vai neviendabīgums, ir nenozīmīga;
  + izmantotās matricas precīzi atbilst tām, ko izmanto ikdienas analīzes apstākļos (t. i., *EQAS* materiālu sagatavošanai tiek izmantotas “reprezentatīvas” matricas).

Šajā gadījumā dalībnieku rezultātu *SD* pēc traucējošo vielu izslēgšanas var izmantot kā aplēsi par *uc*, kas saistīta ar rezultātu, kurš iegūts ar šo metodi. Pēc tam šo vērtību var izmantot tā, kā iepriekš 1.C) sadaļā aprakstīts attiecībā uz *sR* aplēsi.

Piezīme. Kā norādīts 1.C) sadaļā, atveidojamības (*sR*) aplēsi var izmantot kā piesardzīgu ar rezultātu saistītās *uc* aplēsi (*sR* ≈ *uc*). Turklāt laboratorija kā *WADA EQAS* dalībniece var pārbaudīt un pierādīt izvēlētās pieejas derīgumu, aplēšot *MU* (skatīt 3. sadaļu).

## 2. Analītiskās metodes izstrāde un validācija

Laboratorijām jāizmanto validēta kvantitatīvās apstiprināšanas procedūra, kas, ņemot vērā *MU* 95 % aptvēruma līmenī (kas aprēķināta pie *T* vērtības), nodrošina *AAF* vai *ATF*, ja vidējā izmērītā vērtība pārsniedz *DL*.

Izstrādājot kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru, pirms validācijas laboratorijai jāņem vērā visi procedūras aspekti un jāidentificē kritiskie veiktspējas raksturlielumi, kas jāoptimizē, lai nodrošinātu, ka ar metodi iegūtā rezultāta nenoteiktība atbilst *WADA* noteiktajiem kritērijiem.

Validācija ir būtiska jebkuras analītiskās pārbaudes procedūras piemērošanai un laboratorijas akreditācijai atbilstoši ISO/IEC 17025. Veiktspējas raksturlielumus, kas noteikti kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras validācijas procesā, var izmantot par pamatu, aplēšot *MU*, kas saistīta ar rezultātiem, kuri iegūti, izmantojot kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru.

Analītiskās metodes validācijas vispārīgo principu detalizētāki apraksti ir pieejami dažādos norādījumu dokumentos [12-15], un tie netiks detalizēti aprakstīti. Turpmāk uzskaitītie raksturlielumi (2. tabulas 1. aile) ir sniegti kā piemērs minimālajām zonām, kas iegūtas no validācijas datiem, kuri jāizmeklē jebkura kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras validācijas procesa ietvaros, lai aplēstu *uc*. Vajadzība veikt *uc* aplēšanu, izmantojot ISO pakāpeniskas komponentu noteikšanas pieeju, nav nepieciešama, ja ir pieejami citi datu veidi un tie tiek izmantoti nenoteiktības aplēšanai. Tā kā izmantotās kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras ir jāvalidē, ir ieteicams izmantot turpmāk minēto pieeju.

## 2. tabula

|  |  |
| --- | --- |
| **Analītiskās metodes raksturlielums** | **Datu avots** |
| Kalibrēšana | – No 50 % līdz vismaz 200 % *T* koncentrācija kalibratoros, kas sagatavoti tajā pašā matricā kā *paraugi* (ieteicami vismaz pieci kalibrēšanas punkti visā izmeklēšanas lineārajā diapazonā un vismaz četri atkārtojumi katrā kalibrēšanas punktā).  – Divi atsevišķi sagatavoti krājuma standartšķīdumi un divas atšķaidīšanas sērijas no katra.  – Vismazāko kvadrātu regresijas analīze par reakciju, salīdzinot ar koncentrāciju, lai aprēķinātu metodes regresijas koeficientu šajā diapazonā. |
| Atkārtojamība | – Vismaz desmit atkārtojumi ar piemērotiem *CRM/QC* paraugiem vai “piesātinātu” urīnu/asinīm (serumu, plazmu) ar zināmu koncentrāciju/attiecību/rādītāju pie *T* vērtības vai tuvu tai. Šķīdumus īsā laika posmā analizē tas pats analīžu veicējs ar to pašu aprīkojumu tajā pašā laboratorijā. Rezultātu *SD* ir metodes atkārtojamība (*sr*) dotajā koncentrācijā. |
| Starpposma precizitāte | – Vismaz desmit atsevišķi sagatavoti pārbaudes šķīdumi, ko vēlams gatavot no kontroles urīna/asinīm (seruma, plazmas) vai no *CRM* vai *QC* parauga(-iem) ar koncentrāciju/attiecību/rādītāju, kas ir tuvs *T* vērtībai. Analizēts vienā un tajā pašā laboratorijā dažādās dienās, izmantojot (ja iespējams) dažādus operatorus un dažādas iekārtas. Rezultātu *SD* ir starpposma precizitātes (*sw*) aplēse šai metodei dotajā koncentrācijā. |
| Nobīde | – Nosaka starpību vai metodes nobīdi (*b*) starp vidējo izmērīto vērtību pārbaudes rezultātiem, kas iegūti, analizējot attiecīgu *CRM*, *QC* paraugu vai piesātinātu matricu, un šo paraugu atsauces vērtībām.  – Ja ir pieejama informācija no *n* atsevišķiem nobīdes rezultātiem, aprēķina nobīdes vidējo kvadrātsakni (*RMSbias*).  – Ja *RMSbias* izmanto, lai aplēstu standarta *uc* rezultātiem, kas iegūti ar šo metodi, jāņem vērā arī ietekme, ko rada nenoteiktība, kas saistīta ar atsauces vērtībām, kuras izmanto, lai noteiktu metodes nobīdi. |
| Robustums | – Aplēš ietekmi, ko rada paredzamās atšķirības analītiskajos apstākļos un *parauga* parametros (jo īpaši matricas atšķirības). |

Ja tiek atzīts, ka kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras metodes validācijas procesā ir ņemta vērā visu attiecīgo parametru ietekme, tādos gadījumos *uc(y)* atbilstības nolūkam aplēsi atsevišķam rezultātam (*y*) parasti var iegūt ar starpposma precizitātes (*sw*) vērtības un nobīdes nenoteiktības aplēses kvadrātisku kombināciju.

|  |  |
| --- | --- |
| Kombinētā nenoteiktība |  |
| Paplašinātā nenoteiktība | *U95 %* = *k* ꞏ *uc* , kur *k* = 2\* |

\* *WADA* ir noteikusi, ka aptvēruma koeficienta *k=2* (divpusējam sadalījumam) izmantošana, nosakot paplašināto nenoteiktību *U*, kas saistīta ar rezultātu (*y*), aptuveni 95 % aptvēruma līmenī, ir atbilstīga antidopinga nolūkiem.

Ja šī procedūra jāpiemēro plašā koncentrāciju diapazonā, kā tas parasti nenotiek antidopinga analītiskās pārbaudes nolūkā, kvantitatīvās apstiprināšanas procedūrā iegūto rezultātu nenoteiktība jānosaka trīs (3) koncentrācijas līmeņos (zemā, vidējā un augstā). Plašos koncentrācijas diapazonos nav nekas neparasts, ka, palielinoties analizējamās vielas koncentrācijai paraugā, atsevišķu rezultātu relatīvā nenoteiktība samazinās; tomēr pietiek ar to, ka pievēršas nenoteiktībai, kas saistīta ar kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras veikšanu pie robežvērtības koncentrācijas, lai noteiktu *AAF* sliekšņa vielai.

Konstatējot paplašināto nenoteiktību *U*, kas saistīta ar rezultātiem, kuri iegūti, izmantojot kvantitatīvo apstiprināšanas procedūru, laboratorija regulāri (t. i, veicot katru sliekšņa vielas analīzi) apstrādā *QC* paraugu koncentrācijā pie robežvērtības koncentrācijas vai tuvu tai (vēlams, izmantojot interesējošo analizējamo vielu pie *T* vērtības vai tuvu tai, ja tāda ir pieejama) un reģistrē iegūtās vērtības, vēlams, kontroles diagrammā, kur norādītas pieņemamības robežas, pamatojoties uz validācijas datiem, lai nodrošinātu iegūto vērtību derīgumu un atbilstību tendencēm.

Ir publicēts gatavs piemērs no vides pārbaudes lietotnes [16], kas ilustrē to, kā laboratorijas iekšējās validācijas, kvalitātes kontroles datu un nobīdes aplēses kombināciju, kas iegūta, regulāri piedaloties *EQAS*, var izmantot, lai iegūtu aplēsi par *MU*, kas saistīta ar rezultātiem noteiktās koncentrācijās.

## 3. Mērījumu nenoteiktības pārbaude

Dažām attiecībām vai vērtībām (kas iegūtas, izmantojot, piemēram, divu analizējamo vielu izmērītās koncentrācijas) tiek piemērota līdzīga pieeja, kā aprakstīts iepriekš, taču, aprēķinot paplašināto nenoteiktību *U*, ir jāņem vērā attiecībā uz abām analizētajām vielām iegūto vērtību kombinētās nenoteiktības.

Neatkarīgi no pieejas, ko laboratorija izmanto, lai aplēstu *MU* attiecībā uz rezultātiem, ko tā iegūst, izmantojot konkrētu kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru, ir svarīgi šo *MU* aplēsi validēt un tās patiesumu pastāvīgi uzraudzīt. To var izdarīt, veicot regulāru salīdzināšanu ar piemērotu *QC* paraugu, vēlams, ar sertificētu atsauces materiālu (*CRM*), ja tāds ir pieejams, un/vai novērtējot metodes veiktspēju ar *EQAS* datiem.

Laboratorijas aplēsto *MU* konkrētai kvantitatīvās apstiprināšanas procedūrai var arī pārbaudīt, salīdzinot ar datiem, kas iegūti no atbilstošām *EQAS*, izmantojot *En* skaitli.



Ja *xa* ir piešķirtā vērtība attiecībā uz *EQAS* pētījumu, *x* ir laboratorijas rezultāts, bet *U(xa)* un *U(x)* attiecīgi ir paplašinātās nenoteiktības, kas saistītas ar katru rezultātu. To ņem vērā, kad |*En*| ir:

* + tuvs vieniniekam (1) – tad *MU* ir pareizi aprēķināta, ja vien tā ir mazāka par *WADA* prasīto maksimāli pieļaujamo *MU*;
  + atkārtoti mazāks par vieninieku (1) – tad *MU*, iespējams, ir pārvērtēta. Tas joprojām var būt pieņemams, ja paziņotā *MU* ir mazāka par mērķa *MU* (pieļaujamā maksimālā nenoteiktība). Tomēr šīs konkrētās kvantitatīvās apstiprināšanas procedūras *MU* būtu jāpārvērtē;
  + atkārtoti lielāks par vieninieku (1) – *MU*, iespējams, ir nepietiekami novērtēta, un tādā gadījumā ir jāpārskata iemesli, kādēļ *En* vērtība ir tik augsta. Vajadzības gadījumā ir jāveic pasākumi, lai atkārtoti novērtētu *MU*.

Katrreiz, kad notiek izmaiņas kvantitatīvās apstiprināšanas procedūrā (ekstrakcijas posmā, atvasināšanas apstākļos, iekšējā standartā utt.), ir jāveic procedūras atkārtota validācija un atkārtoti jānovērtē *MU* rezultātiem, kas iegūti ar izmainīto procedūru.

Ir jāpārbauda, vai kvantitatīvās apstiprināšanas procedūra joprojām ir atbilstīga nolūkam (*piemēram*, laboratorijas aplēstā *MU* attiecībā uz konkrētu kvantitatīvās apstiprināšanas procedūru ir mazāka par maksimāli pieļaujamo *MU*, kas iepriekš norādīta 1. tabulā).

# Atsauces

1. *WADA* Technical Document TD IDCR: Minimum Criteria for Chromatographic-Mass Spectrometric Confirmation of the Identity of Analytes for Doping Control Purposes.

https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories

2. The World Anti-Doping Code International Standard for Laboratories.

https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories

3. *WADA* Technical Document TD MRPL: Minimum Required Performance Levels for Detecting and Identification of Non-Threshold Substances.

https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories

4. *WADA* Technical Document TDCG/LH: Reporting and Management of urinary hCG and LH findings in male Athletes.

https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories

5. *WADA* Technical Document TDGH: human Growth Hormone (hGH) Isoform Differential Immunoassays for Doping Control Analyses.

https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories

6. *WADA* Guidelines on human Growth Hormone Biomarkers Test for Doping Control Analyses.

https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/laboratories

7. ISO/IEC Guide 99:2007. International Vocabulary of Metrology – Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM) (2007).

https://www.bipm.org/en/publications/guides/

8. ISO/IEC 17025:2017. General Requirements for the competence of testing and calibration laboratories (2017).

https://www.iso.org/standard/66912.html

9. ISO/IEC Guide 98-3:2008. Evaluation of Measurement Data – Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM) (2008).

http://www.bipm.org/en/publications/guides/

10. Eurolab Technical Report No. 1/2007. Measurement Uncertainty revisited: Alternative approaches to uncertainty evaluation (2007).

http://www.eurolab.org/documents/1-2007.pdf

11. NORDTEST Technical Report 537. Handbook for calculation of measurement uncertainty in Environmental Laboratories (2012).

http://www.nordtest.info/index.php/technical-reports/item/handbook-for-calculation-of-measurement-uncertainty-in-environmental-laboratories-nt-tr-537-edition-3.html

12. Eurachem Guide. The Fitness for Purpose of Analytical Methods (2014).

https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/mv

13. ISO 21748: 2010. Guide to the Use of Repeatability, Reproducibility and Trueness Estimates in Measurement Uncertainty Estimation. ISO, Geneva (2010).

https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:21748:ed-1:v1:en

14. EURACHEM/CITAC Guide CG4. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. Third Edition, SLR Ellison and A Williams (Ed.) (2012).

https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/quam

15. EURACHEM/CITAC Guide. Use of Uncertainty Information in Compliance Assessment. First Edition, SLR Ellison and A Williams (Ed.) (2007).

https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/uncertcompliance

16. NF ISO 11352: 2013. Water quality — Estimation of measurement uncertainty based on validation and quality control data (2013).

https://www.iso.org/standard/50399.html

1. Laboratorija izmēra *SGSample* atsevišķā alikvotā, veicot sākotnējās pārbaudes procedūras un apstiprināšanas procedūras, kas ir iekļautas laboratorijas ISO/IEC 17025 akreditācijas darbības jomā, šādi:

   * sākotnējās pārbaudes procedūrās – visos *paraugos*, izmantojot digitālo refraktometru vai densitometru;
   * apstiprināšanas procedūrās – visiem “A” un “B” *paraugiem* izmanto digitālo refraktometru. Īpatnējā svara *DL* korekcija nav nepieciešama attiecībā uz:

   i) “A” un “B” *paraugu* apstiprinājumiem tām eksogēnajām sliekšņa vielām, kuras kvantitatīvi nenosaka, ja tās konstatē aizliegta diurētiska vai cita maskējoša līdzekļa klātbūtnē, un

   ii) eksogēno sliekšņa vielu “B” *parauga* apstiprinājumiem, jo šādos gadījumos saskaņā ar Starptautisko laboratoriju standartu (*ISL*) [2] “B” *parauga* rezultāti tikai apstiprina “A” *parauga* identifikāciju (saskaņā ar *TD IDCR* [1] ), lai *nelabvēlīgais analīžu rezultāts* būtu derīgs.

   *SG* vērtība (*SGSample*), kas izmantojama vienādojumā (2), lai aprēķinātu *SGSample\_Max*, ir laboratorijā izmērītā vērtība.

   Ja *SGSample*, kas izmērīts ar instrumentu, nolasa līdz četriem (4) vai vairāk cipariem aiz komata, *SGSample* ir vērtība, kas iegūta pēc instrumentālās vērtības noapaļošanas un izteikšanas ar skaitli līdz trim (3) cipariem aiz komata (piemēram, 1,0223 jāizsaka kā 1,022 un 1,0227 – kā 1,023. Ja izmērītā vērtība beidzas ar ciparu 5, tā jāizsaka kā tuvākais lielākais skaitlis ar trim cipariem aiz komata, piemēram, 1,0225 jāizsaka kā 1,023). [↑](#footnote-ref-1)
2. *SGSample* korekcijas robežvērtība attiecībā uz *DL* ir noteikta kā 1,018, lai ņemtu vērā 95 % aptvēruma intervāla apakšējo robežu, pamatojoties uz divpusēju normālo sadalījumu, ar *SG* atsauces vērtību 1,020 normāli hidratētām personām (aprēķināta kā 1,020 – *UMax\_SG*). [↑](#footnote-ref-2)
3. Gadījumos, kad diurētiskais vai maskējošais līdzeklis tiek konstatēts *paraugā*, eksogēnas sliekšņa vielas vienlaicīgu klātbūtni uzskata par *AAF* (neatkarīgi no tā, vai diurētiskajam/maskējošajam līdzeklim ir apstiprināta *TUE* vai nav), ja vien pašai eksogēnajai sliekšņa vielai nav apstiprināta *TUE*. [↑](#footnote-ref-3)
4. Izsakot līdz diviem (2) nozīmīgiem cipariem. [↑](#footnote-ref-4)