

Usecap



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 28. JAN. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ****(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-МВ) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

1. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas Integra/cobas c systems)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim,
Germany

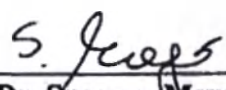
РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 27 January 2022
i.V.


Dr. Susanne Meyer
Referee Regulatory Affairs

Stamp
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Heberde; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

CKMB

Creatine Kinase-MB

Order information

REF	CONTENT	Analyzer(s) on which cobas c pack(s) can be used
07190808 190	Creatine Kinase-MB (100 tests)	System-ID 07 7484 7 Roche/Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502
11447394 216	Calibrator f.a.s. CK-MB (3 x 1 mL)	Code 402
11447378 122	Precinorm CK-MB (4 x 3 mL)	Code 320
04358210 190	Precipath CK-MB (4 x 3 mL)	Code 356
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	Code 391
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	Code 391
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	Code 392
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	Code 392
04489357 190	Diluent NaCl 9 % (50 mL)	System-ID 07 6869 3

English

System information

For cobas c 311/501 analyzers:

CKMB2: ACN 546

For cobas c 502 analyzer:

CKMB2: ACN 8546

Intended use

In vitro test for the quantitative determination of the catalytic activity of creatine kinase MB subunit (CK-MB) in human serum and plasma on Roche/Hitachi cobas c systems.

Summary

Creatine kinase (CK) appears as three isoenzymes which are dimers composed of two types of monomer subunits. The isoenzymes comprise all three combinations of monomers, M (for skeletal muscle derived) and B (for brain derived), as represented by the notations MM, MB, and BB.¹

Many organs contain CK, but the distribution of isoenzymes is different in each one. Skeletal muscle is very rich in the MM isoenzyme, while brain, stomach, intestine, bladder, and lung contain primarily the BB isoenzyme. The MB isoenzyme has been found in appreciable amounts (15 to 20 percent) only in myocardial tissue. Therefore, total serum CK activity is elevated in a number of diseases. This lack of specificity limits its diagnostic value. However, the striking difference in the CK isoenzyme patterns from different organs has made CK one of the most useful enzymes for diagnostic purposes in acute myocardial infarction. CK-MB appears in serum reflecting its unique presence in myocardial tissue. It is in supporting the diagnosis of suspected myocardial infarction that serial determinations of CK isoenzymes find their most frequent application in the clinical laboratory.^{1,2}

After immunoinhibition with antibodies to the CK-M subunit,³ the CK-B activity is determined with a standardized method for the determination of CK with activation by NAC as recommended by the German Society for Clinical Chemistry (DGKC)⁴ and the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)^{5,6} in 1977 and 2002 respectively. This assay meets the recommendations of the IFCC and DGKC, but was optimized for performance and stability.

Test principle

Immunological UV assay

- Sample and addition of R1 (buffer/enzymes/coenzyme)
- Addition of R2 (buffer/substrate/antibody) and start of reaction.

Human CK-MB is composed of two subunits, CK-M and CK-B which both have an active site. With the aid of specific antibodies to CK-M, the catalytic activity of CK-M subunits in the sample is inhibited to 99.6 % without affecting the CK-B subunits. The remaining CK-B activity, corresponding to half the CK-MB activity, is determined by the total CK method. As the CK-BB isoenzyme only rarely appears in serum and the catalytic activity of the CK-M and CK-B subunits hardly differ, the catalytic activity of the CK-MB isoenzyme can be calculated from the measured CK-B activity by multiplying the result by 2.

Reagents - working solutions

- R1** Imidazole buffer: 123 mmol/L, pH 6.5 (37 °C); EDTA: 2.46 mmol/L; Mg²⁺: 12.3 mmol/L; ADP: 2.46 mmol/L; AMP: 6.14 mmol/L; diadenosine pentaphosphate: 19 µmol/L; NADP (yeast): 2.46 mmol/L; N-acetylcysteine: 24.6 mmol/L; HK (yeast): ≥ 36.7 µkat/L; G6P-DH (E. coli): ≥ 23.4 µkat/L; preservative; stabilizers; additives.
- R2** CAPSO* buffer: 20 mmol/L, pH 8.8 (37 °C); glucose: 120 mmol/L; EDTA: 2.46 mmol/L; creatine phosphate: 184 mmol/L; 4 monoclonal anti-CK-M antibodies (mouse), inhibiting capacity: > 99.6 % up to 66.8 µkat/L (4000 U/L) (37 °C) CK-M subunit; preservative; stabilizers; additive.

*CAPSO: 3-(cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid

R1 is in position B and R2 is in position C.

Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.

Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines. Safety data sheet available for professional user on request.

This kit contains components classified as follows in accordance with the Regulation (EC) No. 1272/2008:



Danger

H360D May damage the unborn child.

Prevention:

- P201 Obtain special instructions before use.
- P202 Do not handle until all safety precautions have been read and understood.
- P280 Wear protective gloves/ protective clothing/ eye protection/ face protection.

Response:

P308 + P313 IF exposed or concerned: Get medical advice/attention.

Storage:

P405 Store locked up.

Disposal:

P501 Dispose of contents/container to an approved waste disposal plant.

Product safety labeling primarily follows EU GHS guidance.

Contact phone: all countries: +49-621-7590

Reagent handling

Ready for use

Storage and stability**CKMB**

Shelf life at 2-8 °C: See expiration date on
cobas c pack label.

On-board in use and refrigerated on the
analyzer: 8 weeks

Diluent NaCl 9 %

Shelf life at 2-8 °C: See expiration date on
cobas c pack label.

On-board in use and refrigerated on the
analyzer: 12 weeks

Specimen collection and preparation

For specimen collection and preparation only use suitable tubes or
collection containers.

Only the specimens listed below were tested and found acceptable.
Serum: Nonhemolyzed serum is the specimen of choice and also
recommended by IFCC.

Plasma: Li-heparin, K₂, K₃-EDTA plasma.

Li-heparin in the usual concentration does not interfere with the test, but
IFCC warns against its use.⁵

The sample types listed were tested with a selection of sample collection
tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all
available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems
from various manufacturers may contain differing materials which could
affect the test results in some cases. When processing samples in primary
tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube
manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay.

Stability in serum:⁷ 8 hours at 20-24 °C

8 days at 2-8 °C

4 weeks at -20 °C

Stability in heparin plasma:⁷ 8 hours at 20-24 °C

5 days at 2-8 °C

8 days at -20 °C

Stability in EDTA plasma:⁸ 2 days at 20-25 °C

7 days at 4-8 °C

1 year at -20 °C

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

See "Order information" section

General laboratory equipment

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this
document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's
manual for analyzer-specific assay instructions.

The performance of applications not validated by Roche is not warranted
and must be defined by the user.

Application for serum and plasma**cobas c 311 test definition**

Assay type	Rate A
Reaction time / Assay points	10 / 21-57
Wavelength (sub/main)	546/340 nm

Reaction direction	Increase
Units	U/L (μkat/L)
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)
R1	100 μL –
R2	20 μL –
Sample volumes	Sample Sample dilution
	Sample Diluent (NaCl)
Normal	5 μL – –
Decreased	15 μL 15 μL 120 μL
Increased	5 μL – –

cobas c 501 test definition

Assay type	Rate A
Reaction time / Assay points	10 / 30-70
Wavelength (sub/main)	546/340 nm
Reaction direction	Increase
Units	U/L (μkat/L)
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)
R1	100 μL –
R2	20 μL –
Sample volumes	Sample Sample dilution
	Sample Diluent (NaCl)
Normal	5 μL – –
Decreased	15 μL 15 μL 120 μL
Increased	5 μL – –

cobas c 502 test definition

Assay type	Rate A
Reaction time / Assay points	10 / 30-70
Wavelength (sub/main)	546/340 nm
Reaction direction	Increase
Units	U/L (μkat/L)
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)
R1	100 μL –
R2	20 μL –
Sample volumes	Sample Sample dilution
	Sample Diluent (NaCl)
Normal	5 μL – –
Decreased	15 μL 15 μL 120 μL
Increased	10 μL – –

Calibration

Calibrators	S1: H ₂ O S2: C.f.a.s. CK-MB
Calibration mode	Linear
Calibration frequency	2-point calibration • after reagent lot change • as required following quality control procedures

Traceability: This method has been standardized against the IFCC Method
for Creatine Kinase⁶ with addition of antibodies.

Quality control

For quality control, use control materials as listed in the "Order information" section.

In addition, other suitable control material can be used.

The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements. Values obtained should fall within the defined limits. Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the defined limits.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

Roche/Hitachi cobas c systems automatically calculate the analyte activity of each sample.

Conversion factor: $\text{U/L} \times 0.0167 = \mu\text{kat/L}$

Limitations - interference

The total CK activity of the specimen should be determined prior to performing the CK-MB assay. The amount of anti-human CK-M subunit antibody in the CK-MB reagent is sufficient for the complete inhibition of up to 4000 U/L CK-M activity. If the total CK activity exceeds 4000 U/L, the specimen requires dilution because complete inhibition of the CK-M subunit is no longer assured. In patients with a disposition to macro-CK formation, implausibly high CK-MB values may be measured in relation to the total CK, since the macroforms mainly consist of CK-B subunits. As these patients have generally not suffered a myocardial infarction, additional diagnostic measures are necessary.⁹

Criterion: Recovery within $\pm 10\%$ of initial value at a creatine kinase-MB activity of $\geq 25 \text{ U/L}$ ($\geq 0.42 \mu\text{kat/L}$).

Icterus:¹⁰ No significant interference up to an I index of 60 for conjugated and 20 for unconjugated bilirubin (approximate conjugated bilirubin concentration: 1026 $\mu\text{mol/L}$ or 60 mg/dL and approximate unconjugated bilirubin concentration: 342 $\mu\text{mol/L}$ or 20 mg/dL).

Hemolysis:¹⁰ No significant interference up to an H index of 20 (approximate hemoglobin concentration: 12.4 $\mu\text{mol/L}$ or 20 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁰ No significant interference up to an L index of 500. There is poor correlation between the L index (corresponds to turbidity) and triglycerides concentration. Choose diluted sample treatment for automatic rerun.

Adenylate kinase: Adenylate kinase (AK) may cause positive interference. Sources of AK in the blood are erythrocytes, muscle, and liver. In order to reduce AK interference to a minimum, AMP and Ap_5A are included in the reagent. The AMP/ Ap_5A mixture causes 97 % inhibition of the AK from erythrocytes and muscle, and 95 % inhibition of the AK from liver.⁴ The slight residual AK activity does not influence the assay of total CK, but may affect the low CK-MB activities.

Drugs: No interference was found at therapeutic concentrations using common drug panels.^{11,12}

Exceptions: Cyanokit (hydroxocobalamin) and Cefoxitin at therapeutic concentrations interfere with the test.

In very rare cases, gammopathy, in particular type IgM (Waldenström's macroglobulinemia), may cause unreliable results.¹³

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

ACTION REQUIRED

Special Wash Programming: The use of special wash steps is mandatory when certain test combinations are run together on Roche/Hitachi cobas c systems. The latest version of the carry-over evasion list can be found with the NaOH-SMS-SmpCln1+2-SCCS Method Sheets. For further instructions refer to the operator's manual. cobas c 502 analyzer: All special wash programming necessary for avoiding carry-over is available via the cobas link, manual input is not required.

Where required, special wash/carry-over evasion programming must be implemented prior to reporting results with this test.

Limits and ranges**Measuring range**

3-2000 U/L (0.05-33.4 $\mu\text{kat/L}$)

Determine samples having higher activities via the rerun function. Dilution of samples via the rerun function is a 1:3 dilution. Results from samples diluted by the rerun function are automatically multiplied by a factor of 3.

Lower limits of measurement**Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation**

Limit of Blank = 3 U/L (0.05 $\mu\text{kat/L}$)

Limit of Detection = 3 U/L (0.05 $\mu\text{kat/L}$)

Limit of Quantitation = 5 U/L (0.08 $\mu\text{kat/L}$)

The Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

The Limit of Blank is the 95th percentile value from $n \geq 60$ measurements of analyte-free samples over several independent series. The Limit of Blank corresponds to the concentration below which analyte-free samples are found with a probability of 95 %.

The Limit of Detection is determined based on the Limit of Blank and the standard deviation of low concentration samples. The Limit of Detection corresponds to the lowest analyte concentration which can be detected (value above the limit of blank with a probability of 95 %).

The Limit of Quantitation is the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with a precision of 20 % CV. It has been determined using low concentration creatine kinase-MB samples.

Expected values

Reference intervals strongly depend on the patient group regarded and the specific clinical situation.

For healthy people: Reference range (37 °C) according to Klein et al.¹⁴ and consensus values:¹⁵

< 25 U/L (< 0.418 $\mu\text{kat/L}$)

For myocardial infarction diagnosis using the combination CK and CK-MB (activity), and representing a CK consensus value based on long-term experience:^{15,16}

1. CK_{men} > 190 U/L (3.17 $\mu\text{kat/L}$)

CK_{women} > 167 U/L (2.79 $\mu\text{kat/L}$)

2. CK-MB > 24 U/L (0.40 $\mu\text{kat/L}$)

3. The CK-MB activity accounts for 6-25 % of the total CK activity.

When myocardial infarction is suspected the diagnostic strategy proposals in the consensus document of European and American cardiologists should in general be followed.¹⁷

If despite the suspicion of myocardial infarction the values found remain below the stated limits, a fresh infarction may be involved. In such cases the determinations should be repeated after 4 hours.

Maximum diagnostic efficiency of the CK-MB determination will be obtained when a sequential sampling protocol is used and consideration is given to the time pattern of activity over a 6 to 48 hour period. When only CK-MB activity is used, the diagnostic efficiency will be lower and will vary with the sampling time.^{1,9}

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Repeatability and intermediate precision were determined using human samples and controls in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 requirements (2 aliquots per run, 2 runs per day, 21 days). The following results were obtained:

Repeatability	Mean	SD	CV
	U/L ($\mu\text{kat/L}$)	U/L ($\mu\text{kat/L}$)	%
Human serum 1	17.9 (0.30)	0.4 (0.01)	2.2

Repeatability	Mean U/L (μkat/L)	SD U/L (μkat/L)	CV %
Human serum 2	29.1 (0.49)	0.4 (0.01)	1.2
Human serum 3	524 (8.76)	2.5 (0.04)	0.5
Human serum 4	1040 (17.4)	4.9 (0.08)	0.5
Human serum 5	1844 (30.8)	25 (0.42)	1.4
PCCC Multi 1*	41.0 (0.68)	0.3 (0.01)	0.8
PCCC Multi 2	99.2 (1.66)	0.5 (0.01)	0.5

Intermediate precision	Mean U/L (μkat/L)	SD U/L (μkat/L)	CV %
Human serum 1	17.8 (0.30)	0.5 (0.01)	2.8
Human serum 2	29 (0.48)	0.6 (0.01)	1.9
Human serum 3	531 (8.87)	4.4 (0.07)	0.8
Human serum 4	1040 (17.4)	8.4 (0.14)	0.8
Human serum 5	1843 (30.8)	38 (0.63)	2.1
PCCC Multi 1	40.2 (0.67)	0.7 (0.01)	1.7
PCCC Multi 2	98.7 (1.65)	1.5 (0.03)	1.5

*PCCC = PreciControl ClinChem

Method comparison

Creatine kinase-MB values for human serum and plasma samples obtained on a Roche/Hitachi cobas c 501 analyzer (y) were compared with those determined using the corresponding reagent on a Roche/Hitachi MODULAR P analyzer (x).

Sample size (n) = 113

Passing/Bablok¹⁶ $y = 1.007x + 2.36 \text{ U/L}$ $r = 0.915$

Linear regression

 $y = 0.999x + 2.68 \text{ U/L}$ $r = 1.000$

The sample activities were between 5.8 and 1967 U/L (0.10 and 32.8 μkat/L).

References

- Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF. Enzymes. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1987;346-421.
- Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. Clin Chem 1980;26:1241-1250.
- Würzburg U, Hennrich N, Lang H, et al. Determination of creatine kinase-MB in serum using inhibiting antibodies. Klin Wschr 1976;54(8):357-360.
- Bergmeyer HU, Breuer H, Büttner H, et al. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie. Standard-Methode zur Bestimmung der Aktivität der Creatin-Kinase. J Clin Chem Clin Biochem 1977;15:249-254.
- Hörder M, Elser RC, Gerhardt W, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Provisional recommendation IFCC method for creatine kinase Appendix A. J Int Fed Clin Chem 1990;2:26-35.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase. Clin Chem Lab Med 2002;40(6):635-642.
- Braun S, Röschenhaler F, Jarausch J, et al. Analyte Stability of CK-MB Activity and cTnT in ICU Patient Serum and Heparin Plasma. Poster presented at Medica 2004, Düsseldorf. (Roche Diagnostics GmbH No. 04587979990).

- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical Characterization, Clinical Significance, and Laboratory Detection. Clin Chem 1989;35:2261-2270.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Klein G, Berger A, Bertholf R, et al. Abstract: Multicenter Evaluation of Liquid Reagents for CK, CK-MB and LDH with Determination of Reference Intervals on Hitachi Systems. Clin Chem 2001;47:Suppl. A30.
- Thomas L, Müller M, Schumann G, et al. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on enzymes in serum. J Lab Med 2005;29(5):301-308.
- Stein W. Strategie der klinischen-chemischen Diagnostik des frischen Myokardinfarktes. Med Welt 1985;36:572-577.
- Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-1513.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

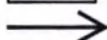
A point (period/stop) is always used in this Method Sheet as the decimal separator to mark the border between the integral and the fractional parts of a decimal numeral. Separators for thousands are not used.

Symbols

Roche Diagnostics uses the following symbols and signs in addition to those listed in the ISO 15223-1 standard:

CONTENT

Contents of kit



Volume after reconstitution or mixing

GTIN

Global Trade Item Number

COBAS, COBAS C, PRECICONTROL, PRECINORM and PRECIPATH are trademarks of Roche.

All other product names and trademarks are the property of their respective owners.

Additions, deletions or changes are indicated by a change bar in the margin.

© 2016, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Информация для заказа

REF	CONTENT	Анализатор(-ы), на котором(-ых) можно использовать кассету(-ы) cobas c
07190808 190	Creatine Kinase-MB (100 тестов) Код системы 07 7484 7	Roche/Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502
11447394 216	Calibrator f.a.s. CK-MB (3 x 1 мл) Код 402	
11447378 122	Precinorm CK-MB (4 x 3 мл) Код 320	
04358210 190	Precipath CK-MB (4 x 3 мл) Код 356	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 мл) Код 391	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 мл) Код 391	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 мл) Код 392	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 мл) Код 392	
04489357 190	Diluent NaCl 9 % (50 мл) Код системы 07 6869 3	

Английский

Системная информация

Для анализаторов cobas c 311/501:

СКМВ2: ACN 546

Для анализатора cobas c 502:

СКМВ2: ACN 8546

Назначение

Тест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения каталитической активности субъединицы

креатинкиназы MB (КК-MB) в сыворотке и плазме крови человека на системах Roche/Hitachi cobas c.

Теоретическое обоснование

Креатинкиназа (КК) представлена тремя изоферментами, представляющими собой димеры, которые состоят из двух типов мономерных субъединиц. Изоферменты содержат все три комбинации мономеров М (полученные из скелетных мышц) и В (полученные из головного мозга), которые обозначаются ММ, МВ и ВВ.¹

КК содержится во многих органах, однако распределение изоферментов в разных органах различается. В скелетных мышцах содержится очень много изофермента ММ, а в головном мозге, желудке, кишечнике, мочевом пузыре и легких содержится в основном изофермент ВВ.

Заметное количество изофермента МВ (от 15 до 20 %) было обнаружено только в миокарде. Поэтому общая активность КК в сыворотке крови повышается при развитии ряда заболеваний. Такая недостаточная специфичность фермента ограничивает его диагностическую значимость.

Тем не менее, из-за значительных различий в содержании изоферментов КК в разных органах КК стала одним из самых полезных ферментов для диагностики острого инфаркта миокарда. Поскольку КК-MB присутствует только в миокарде, появление этого изофермента в сыворотке крови свидетельствует о повреждении миокарда. Серийное измерение изоферментов КК наиболее часто применяют в лабораториях больниц именно для подтверждения диагноза при подозрении на инфаркт миокарда.^{1,2}

После иммунного ингибирования антителами к субъединице КК-M³ активность КК-B оценивают с помощью стандартизированного метода определения КК с использованием НАС для активации фермента согласно рекомендациям Немецкого общества клинической химии (German Society

for Clinical Chemistry, DGKC)⁴ и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC),^{1,4} опубликованным в 1977 году и 2002 году соответственно. Данный тест соответствует рекомендациям Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Немецкого общества клинической химии (DGKC), но был оптимизирован для улучшения технических характеристик и стабильности.

Принцип метода

Иммуноный УФ-тест

- Образец и добавление R1 (буфер/ферменты/кофермент)
- Добавление R2 (буфер/субстрат/антитело) и начало реакции.

КК-MB человека состоит из двух субъединиц, КК-M и КК-B, каждая из которых имеет активный центр. Антитела, специфичные к КК-M, ингибируют каталитическую активность субъединиц КК-M в образце до 99.6 %, не оказывая влияния на субъединицы КК-B. Сохраняющуюся активность КК-B, которая соответствует половине активности КК-MB, определяют методом измерения общей активности КК. Поскольку изофермент КК-BB редко обнаруживается в сыворотке крови, а каталитическая активность субъединиц КК-M и КК-B практически одинаковая, каталитическую активность изофермента КК-MB можно рассчитать по измеренной активности КК-B, умножив полученный результат на 2.

Реагенты — рабочие растворы

R1 Имидазольный буфер: 123 ммоль/л, pH 6.5 (37 °C); ЭДТА:

2.46 ммоль/л; Mg²⁺: 12.3 ммоль/л; АДФ: 2.46 ммоль/л; АМФ: 6.14 ммоль/л; диаденозин пентафосфат: 19 мкмоль/л; НАДФ (дрожжи): 2.46 ммоль/л; N-ацетилцистеин: 24.6 ммоль/л; ГК (дрожжи): ≥ 36.7 мккат/л; Г6Ф-ДГ (E. coli): ≥ 23.4 мккат/л; консервант; стабилизаторы; добавки.

R2 CAPSO* буфер: 20 ммоль/л, pH 8.8 (37 °C); глюкоза: 120 ммоль/л;

ЭДТА: 2.46 ммоль/л; креатинфосфат: 184 ммоль/л;

4 моноклональных антитела к КК-M (мышинных), ингибирующая способность: > 99.6 % при активности субъединицы КК-M до

66.8 мккат/л (4000 Е/л) (37 °С); консервант; стабилизаторы;
добавка.

*CAP90: 3-(циклоэксилметил)-2-гидроксипропансульфоновая кислота

R1 находится в положении В, а R2 находится в положении С.

Меры предосторожности и предупреждения Для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Опасность

H360D Может нанести ущерб еще не родившемуся ребенку.

Меры предосторожности:

P201 Получить специальные инструкции перед использованием.

P202 Не прикасаться, пока все правила техники безопасности не будут прочитаны и поняты.

P280 Использовать защитные перчатки / защитную одежду / средства защиты глаз / лица.

Ответные действия:

P308 + P313 В СЛУЧАЕ воздействия или обеспокоенности: обратиться за медицинской консультацией/помощью.

Хранение:

P405 Хранить под замком.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS
Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Приготовление рабочего раствора Готов к применению

Хранение и стабильность CKMB

Срок годности при 2-8 °С: Дату окончания срока
годности см. на этикетке
кассеты cobas c.

Срок хранения вскрытого реагента в
охлаждаемом отделении для реагентов на
борту анализатора: 8 недель

Diluent NaCl 9 %

Срок годности при 2-8 °С: Дату окончания срока
годности см. на этикетке
кассеты cobas c.

Срок хранения вскрытого реагента в
охлаждаемом отделении для реагентов на
борту анализатора: 12 недель

Сбор и подготовка материала для исследования Для сбора и подготовки образцов используйте только соответствующие пробирки или контейнеры.

Только образцы, перечисленные ниже, были испытаны и признаны приемлемыми.

Сыворотка: сыворотка без гемолиза является предпочтительным образцом и рекомендована IFCC.

Плазма: Li-гепаринизированная, K2-, K3-ЭДТА плазма.

Li-гепарин в обычной концентрации не влияет на проведение теста, но Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) не рекомендует его использование.⁵

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний.

При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Стабильность в сыворотке:²
8 часов при 20-24 °С
8 дней при 2-8 °С
4 недели при -20 °С

Стабильность в гепаринизированной
плазме:²
8 часов при 20-24 °С

5 дней при 2-8 °С
8 дней при -20 °С

Стабильность в ЭДТА плазме:³
2 дня при 20-25 °С
7 дней при 4-8 °С
1 год при -20 °С

Состав набора См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор): См. раздел «Информация для заказа».

Общее лабораторное оборудование

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому

анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Выполнение методик, не утвержденных компанией Roche, не гарантируется и определяется пользователем.

Аппликация для сыворотки и плазмы

Протокол измерения для cobas c 311

Тип анализа	Класс A		
Время реакции/точки измерения	10 / 21-57		
Длины волн (вспомогательная/главная)	546/340 нм		
Направление реакции	Возрастающая		
Единицы измерения	Е/л (мккат/л)		
Дозирование реагентов		Дилуэнт (H ₂ O)	
R1	100 мкл	—	
R2	20 мкл	—	
Объемы образца	Образец	Разведение образца Образец Дилуэнт (NaCl)	
Нормальный	5 мкл	—	—
Уменьшенный	15 мкл	15 мкл	120 мкл
Увеличенный	5 мкл	—	—

Протокол измерения для cobas c 501

Тип анализа	Класс A		
Время реакции/точки измерения	10 / 30-70		
Длины волн (вспомогательная/главная)	546/340 нм		
Направление реакции	Возрастающая		
Единицы измерения	Е/л (мккат/л)		
Дозирование реагентов		Дилуэнт (H ₂ O)	
R1	100 мкл	—	
R2	20 мкл	—	
Объемы образца	Образец	Разведение образца Образец Дилуэнт (NaCl)	
Нормальный	5 мкл	—	—
Уменьшенный	15 мкл	15 мкл	120 мкл
Увеличенный	5 мкл	—	—

Протокол измерения для cobas c 502

Тип анализа	Класс A		
Время реакции/точки измерения	10 / 30-70		
Длины волн (вспомогательная/главная)	546/340 нм		

Направление реакции	Возрастающая		
Единицы измерения	Е/л (мккат/л)		
Дозирование реагентов		Дилуэнт в (H ₂ O)	
R1	100 мкл	—	
R2	20 мкл	—	
Объемы образца	Образец	Разведение образца Образец Дилуэнт (NaCl)	
Нормальный	5 мкл	—	—
Уменьшенный	15 мкл	15 мкл	120 мкл
Увеличенный	10 мкл	—	—

Калибровка

Калибраторы	S1: H ₂ O S2: C.f.a.s. CK-MB
-------------	--

Режим

калибровки	Линейная
------------	----------

Частота

калибровки	2-точечная калибровка
------------	-----------------------

- после смены лота реагента
- по мере необходимости, согласно процедурам контроля качества

Прослеживаемость: данный метод был стандартизирован относительно метода определения креатинкиназы IFCC² с добавлением антител.

Контроль качества

Для контроля качества используйте контрольные материалы, указанные в разделе «Информация для заказа».

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные интервалы и пределы должны быть адаптированы в соответствии с индивидуальными требованиями каждой лаборатории.

Полученные значения

должны находиться в установленных пределах. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализаторы Roche/Hitachi cobas c автоматически рассчитывают активность аналита в каждом образце.

Коэффициент пересчета: Е/л x 0.0167 = мккат/л

Ограничения — интерференция

Общую активность КК в образце следует определять до проведения теста на КК-MB. Количество антител к субъединице КК-M человека в реагенте КК-MB является достаточным для полного ингибирования КК-M при активности до 4000 Е/л. Если общая активность КК превышает 4000 Е/л, то образец необходимо развести, поскольку в противном случае невозможно гарантировать полное ингибирование субъединицы КК-M. У пациентов с предрасположенностью к формированию макро-КК могут наблюдаться неправдоподобно высокие значения КК-MB по отношению к

общей КК, так как макроформы в основном состоят из субъединиц КК-В. Поскольку у таких пациентов инфаркт миокарда, как правило, не обнаруживается, необходимо использовать дополнительные диагностические методы.²

Критерий: степень извлечения в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения при активности креатинкиназы-МВ ≥ 25 Е/л (≥ 0.42 мккат/л).

Иктеричность:¹⁰ не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса иктеричности I 60 для конъюгированного билирубина и I 20 для неконъюгированного билирубина (приблизительная концентрация конъюгированного билирубина: 1026 мкмоль/л или 60 мг/дл, приблизительная концентрация неконъюгированного билирубина: 342 мкмоль/л или 20 мг/дл).

Гемолиз:¹⁰ не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса гемолиза H 20 (приблизительная концентрация гемоглобина: 12.4 мкмоль/л или 20 мг/дл).

Липемия (Интралипид):¹⁰ не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса липемии L 500. Наблюдается слабая корреляция между значением индекса липемии L (соответствует мутности) и концентрацией триглицеридов. Выберите обработку разведенного образца для автоматического повтора.

Аденилаткиназа: аденилаткиназа (АК) может вызывать положительную интерференцию. Источниками появления АК в крови являются эритроциты, мышечная ткань и печень. В целях снижения интерференции со стороны АК до минимума в состав реагента включают АМФ и Ar_2A . Смесь АМФ/ Ar_2A приводит к ингибированию 97 % АК из эритроцитов и мышечной ткани и 95 % АК из печени.⁴ Незначительная остаточная активность АК не влияет на определение общей активности КК, но может влиять на низкую активность КК-МВ.

Лекарственные вещества: при изучении панелей широко используемых лекарственных веществ какого-либо влияния при терапевтических концентрациях не выявлено.^{11,12}

Исключения: Цианокит (гидрохлорид кобаламина) и цефокситин в терапевтической концентрации оказывают влияние на результаты теста.

В редких случаях гаммапатия типа IgM (болезнь Вальденстрема - макроглобулинемия) может привести к получению некорректных результатов.¹³

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

НЕОБХОДИМЫЕ МЕРЫ

Программирование специальной промывки: Если на системах Roche/Hitachi cobas с одновременно выполняется работа с определенными комбинациями тестов, необходимо применять стадии специальной промывки. Последняя версия Списка исключения эффекта переноса представлена в инструкциях NaOH-D-SMS-SmpCln1+2-SCCS. Более подробные инструкции приведены в руководстве оператора. Анализатор cobas с 502: Все программы специальной промывки, необходимые для исключения эффекта переноса, доступны через cobas link, ручной ввод не требуется.

При необходимости программирование специальной промывки/исключение эффекта переноса должны выполняться до получения результатов данного теста.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений
3-2000 Е/л (0.05-33.4 мккат/л)

Определяйте образцы, имеющие более высокую активность, с использованием функции повтора. Разведение образцов при использовании функции повтора проводится в соотношении 1:3.

Результаты образцов, разведенных при использовании функции повтора, автоматически умножаются на коэффициент 3..

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы	= 3 Е/л (0.05 мккат/л)
Предел обнаружения	= 3 Е/л (0.05 мккат/л)
Предел количественного определения	= 5 Е/л (0.08 мккат/л)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95го перцентиля при $n \geq 60$ измерений образцов, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует активности, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены образцы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем активности.

Предел обнаружения соответствует самой низкой активности анализируемого вещества, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой самую низкую активность аналита, которую можно воспроизводимо измерить с суммарной погрешностью 20 %. Он был определен с использованием образцов с низкой активностью КК-МВ.

Ожидаемые значения

Диапазоны референсных значений сильно зависят от исследуемой группы пациентов и конкретной клинической ситуации.

Для здоровых людей: диапазон референсных значений (37 °C) согласно исследованию Klein и соавт.¹⁴ и обобщенные значения:¹⁵

< 25 Е/л (< 0.418 мккат/л)

Для диагностики инфаркта миокарда с использованием комбинации КК и КК-МВ (активность), отражающей обобщенное значение КК, полученное на основе многолетнего опыта.^{13,16}

1. КК _{муж}	> 190 Е/л (3.17 мккат/л)
КК _{жен}	> 167 Е/л (2.79 мккат/л)

2. КК-MB > 24 Е/л (0.40 мккат/л)
3. Активность КК-MB составляет 6-25 % от общей активности КК.

В целом, при подозрении на инфаркт миокарда необходимо следовать рекомендованному алгоритму диагностики, представленному в согласованном экспертном заключении европейских и американских кардиологов.¹²

Если, несмотря на подозреваемый инфаркт миокарда, полученные результаты ниже установленных пороговых значений, необходимо учитывать вероятность развивающегося инфаркта миокарда. В этом случае тест необходимо провести повторно через 4 часа.

Диагностическая эффективность определения КК-MB будет максимальной, если использовать алгоритм последовательного отбора образцов и анализировать изменение активности в течение 6–48 часов.

При однократном измерении активности КК-MB диагностическая эффективность снижается и зависит от времени отбора образца.^{1,2}

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Типичные технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Воспроизводимость и внутрилабораторная прецизионность определялись с использованием человеческих образцов и контролей в соответствии с требованиями EP5 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (2 аликвоты на один анализ, 2 анализа в день, 21 день). Были получены следующие результаты:

Повторяемость	Среднее значение Е/л (мккат/л)	Станд. откл. (SD) Е/л (мккат/л)	Кэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	17.9 (0.30)	0.4 (0.01)	2.2
Сыворотка крови человека 2	29.1 (0.49)	0.4 (0.01)	1.2
Сыворотка крови человека 3	524 (8.76)	2.5 (0.04)	0.5
Сыворотка крови человека 4	1040 (17.4)	4.9 (0.08)	0.5
Сыворотка крови человека 5	1844 (30.8)	25 (0.42)	1.4
PCCC Multi 1*	41.0 (0.68)	0.3 (0.01)	0.8
PCCC Multi 2	99.2 (1.66)	0.5 (0.01)	0.5

Внутрилабораторная прецизионность	Среднее значение Е/л (мккат/л)	Станд. откл. (SD) Е/л (мккат/л)	Кэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	17.8 (0.30)	0.5 (0.01)	2.8
Сыворотка крови человека 2	29 (0.48)	0.6 (0.01)	1.9
Сыворотка крови человека 3	531 (8.87)	4.4 (0.07)	0.8
Сыворотка крови человека 4	1040 (17.4)	8.4 (0.14)	0.8
Сыворотка крови человека 5	1843 (30.8)	38 (0.63)	2.1
PCCC Multi 1	40.2 (0.67)	0.7 (0.01)	1.7
PCCC Multi 2	98.7 (1.65)	1.5 (0.03)	1.5

*PCCC = PreciControl ClinChem

Данные, полученные на модулях cobas c 501, репрезентативны для анализаторов cobas c 311.

Сравнение методов

Значения креатинкиназы-MB для образцов сыворотки и плазмы крови человека, полученные на анализаторе Roche/Hitachi cobas c 501 (y), были сопоставлены со значениями, определенными с использованием соответствующего реагента на анализаторе Roche/Hitachi MODULAR P (x).

Объем выборки (n) = 113

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁸

Линейная регрессия

$y = 1.007x + 2.36 \text{ Е/л}$

$y = 0.999x + 2.68 \text{ Е/л}$

$r = 0.915$

$r = 1.000$

Активность в образцах составляла от 5.8 до 1967 Е/л (от 0.10 до 32.8 мккат/л).

Список литературы

1. Мосс Д.В., Хендерсон А.Р., Качмар Дж.Ф. (Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF). Ферменты. Из: Титц Н.В. (Tietz NW), ред. Основы клинической химии (Fundamentals of Clinical Chemistry), 3-е изд. Филадельфия, штат Пенсильвания: У. Б. Сондерс (WB Saunders) 1987;346-421.
2. Лотт Дж. А., Станг Дж. М. (Lott JA, Stang JM). Ферменты и изоферменты сыворотки в диагностике и дифференциальной диагностике ишемии и некроза миокарда. Клиническая химия (Clin Chem) 1980;26:1241-1250.
3. Вюрцбург Ю., Хенрих Н., Ланг Х и соавт. (Würzburg U, Hennrich N, Lang H, et al.) Определение креатинкиназы-MB в сыворотке с использованием ингибирующих антител. Венский клинический еженедельник (Klin Wschr) 1976;54(8):357-360.
4. Бергмейер Х.У., Бройер Х., Бюттнер Х. и соавт. (Bergmeyer HU, Breuer H, Büttner H, et al.) Рекомендации Немецкого общества клинической химии. Стандартный метод определения активности креатинкиназы. Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1977;15:249-254.
5. Хёрдер М., Эльзер Р.К., Герхардт В. и соавт. (Hörder M, Elser RC, Gerhardt W, et al.) Методы IFCC для измерения каталитической концентрации ферментов. Предварительно рекомендованный метод IFCC для определения креатинкиназы. Приложение А. Журнал Международной федерации клинической химии (J Int Fed Clin Chem) 1990;2:26-35.

6. Шуман Г., Бонора Р., Церриотти Ф. и соавт. (Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al.) Первичная эталонная методика IFCC для измерения концентраций каталитической активности ферментов при 37 °C - Часть 2. Эталонная методика измерения каталитической концентрации креатинкиназы. Клиническая химия и лабораторная медицина (Clin Chem Lab Med) 2002;40(6):635-642.
7. Браун С., Рёшендхалер Ф., Ярауш Дж. и соавт. (Braun S, Röschenhdaler F, Jarausch J, et al.) Аналитическая стабильность активности КК-МВ и сТnТ в сыворотке и гепаринизированной плазме пациентов, находящихся на интенсивной терапии. Стендовый доклад представлен на выставке Medica 2004, Дюссельдорф. (Рош Диагностика ГмБХ (Roche Diagnostics GmbH) No. 04587979990).
8. Использование антикоагулянтов в диагностических лабораторных исследованиях. Публикация ВОЗ WHO/DIL/LAB/99.1 Ред. 2: янв. 2002.
9. Ремали А.Т., Уилдинг П. (Remaley AT, Wilding P.) Макроферменты: биохимическая характеристика, клиническое значение и лабораторное определение. Клиническая химия (Clin Chem) 1989;35:2261-2270.
10. Глик М.Р., Райдер К.В., Джексон С.А. (Glick MR, Ryder KW, Jackson SA.) Графическое сравнение интерференций при применении технических средств клинической химии в диагностике. Клиническая химия (Clin Chem) 1986;32:470-475.
11. Бройер Дж. (Breuer J.) Отчет по симпозиуму «Лекарственные эффекты при использовании методов клинической химии». Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1996;34:385-386.
12. Зоннтаг О., Шолер А. (Sonntag O, Scholer A.) Лекарственная интерференция в клинической химии: рекомендации по применению лекарственных средств и подбору их концентраций для использования в исследованиях лекарственной интерференции. Анналы клинической биохимии (Ann Clin Biochem) 2001;38:376-385.
13. Баккер А.Дж., Мюкке М. (Bakker AJ, Mücke M.) Интерференции, связанные с гаммопатиями, при выполнении биохимических анализов: механизмы, обнаружение и профилактика. Клиническая химия и лабораторная медицина (Clin Chem Lab Med) 2007;45(9):1240-1243.
14. Кляйн Г., Бергер А., Бертольд Р. и соавт. (Klein G, Berger A, Bertholf R, et al.) Резюме: Многоцентровая оценка жидких реагентов для КК, КК-МВ и ЛДГ с определением эталонных интервалов на системах Hitachi. Клиническая химия (Clin Chem) 2001;47:Suppl. A30.
15. Томас Л., Мюллер М., Шуман Г. и соавт. (Thomas L, Müller M, Schumann G, et al.) Консенсус между Немецким объединенным обществом клинической химии и лабораторной медицины (DGKL) и Ассоциацией диагностической индустрии (VDGH) в отношении промежуточных референсных интервалов для сывороточных ферментов. Журнал лабораторной медицины (J Lab Med) 2005; 29(5):301-308.
16. Штайн В. (Stein W.) Стратегия клинико-химической диагностики недавно перенесенного инфаркта миокарда. Медицинский мир (Med Welt) 1985;36:572-577.
17. Новое определение инфаркта миокарда – согласованное заключение Объединенного комитета Европейского общества кардиологов / Американского колледжа кардиологов по новому определению инфаркта миокарда. Европейский журнал по кардиологии (Eur Heart J) 2000;21:1502-1513.
18. Баблок В., Пассинг Н., Бендер Р. и соавт. (Bablok W, Passing H, Bender R, et al.) Общий регрессионный метод для процедурной трансформации. Применение методов линейной регрессии в сравнительных исследованиях методов, используемых в клинической химии, Часть III. Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1988 ноябрь;26(11):783-790.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche

Diagnostics применяет следующие символы и знаки:

CONTENT Содержимое набора

→ Объем после разведения или смешивания

GTIN Глобальный номер предмета торговли (GTIN)

COBAS, COBAS C, PRECICONTROL, PRECINORM и PRECIPATH являются торговыми марками компании Roche.

Все остальные названия продукции и торговые марки являются собственностью их соответствующих владельцев.

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2016, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Показания**

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения каталитической активности субъединицы креатинкиназы MB (КК-MB) в сыворотке и плазме крови человека на системах Roche/Hitachi cobas c.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант.

Требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант, прошедшие обучение работе на соответствующих системах.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность для исследования сыворотки/плазмы крови составляет не более 3 Е/л (0,05 мккат/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности для сыворотки/плазмы в диапазоне концентраций > 25 Е/л (0,4175 мккат/л) в пределах 5%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации результатов определения аналита в одном и том же образце (для сыворотки/плазмы) не более 3 %

Точность

Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными наборами (для сыворотки/плазмы) не более 5%.

Срок годности

Срок годности при 2-8 °С: Дату окончания срока годности см. на этикетке кассеты cobas c. (Максимальный срок годности 12 месяцев с даты изготовления).

Срок хранения вскрытого реагента в охлаждаемом отделении для реагентов на борту анализатора: 8 недель.

Комплект поставки

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-MB) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

1. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas Integra/cobas c systems).

Упаковка

Первичная упаковка: кассета

Параметры кассеты:

Материал: кассета – полиэтилен, крышка - полистирол

Вес: 56 г ±10%

Объем: 177 см³±10%

Размеры (высота/длина/ширина): 60 мм ±10% x 82 мм ±10% x 35 мм ±10%

Толщина стенки 0,5 мм±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Кассета упакована в прозрачный полиэтилен.

Реагенты упакованы герметично.

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки и хранения.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Содержит достаточно для n-испытаний		Температурные ограничения
	Опасность для здоровья		Реагент
	Глобальный номер предмета торговли (GTIN)		Способ хранения
	QR-код		Дата производства

Маркировка кассеты

1. Название
2. Наименование аналитической системы COBAS INTEGRA/cobas c systems
3. Каталогный номер (REF)
4. Идентификационный номер реагентов в кассете для ПО аналитической системы (System ID)
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Состав
8. Обозначение: Содержит достаточно для n-тестов (100)
9. Обозначение: только для использования *in-vitro*
10. CE-маркировка
11. Температура хранения
12. Срок годности
13. Номер лота
14. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. В - Обозначение на корпусе кассеты положения реагента R1 (B)
16. С - Обозначение на корпусе кассеты положения реагента R2/SR (C)
17. Обозначение: Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию по применению

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

18. Кодовые обозначения опасности в соответствии с классификацией СГС: H360D
19. Обозначение: Опасность для здоровья
20. Обозначение способа хранения упаковки, указание какая из сторон должна быть сверху
21. Производственный код
22. Штрих-код
23. Логотип производителя
24. QR-код
25. Дата производства

Макет маркировки на русском языке

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-MB) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения

1. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas Integra/cobas c systems)

Регистрационное удостоверение № РЗН 2018/7461 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: mosecow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 07190808190

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты с истекшим сроком годности, а также отходы

использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что реагенты в кассете соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к **Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:**

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

***Примечание:**

cobas с 311: Анализатор биохимический автоматический cobas с 311 с принадлежностями, производства Roche Diagnostics GmbH, Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/04657.

cobas с 501: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050, производства Roche Diagnostics GmbH, Германия (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601).

cobas c502: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "кобас" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "кобас 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 28 января 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)]

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

СКМВ**Creatine Kinase-MB**

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-МВ) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

1. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas Integra/cobas c systems).

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 27 января 2022 года

от имени

[подпись]

Д-р. Сусанна Майер (Dr. Susanne Meyer)

Специалист нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого февраля две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 10 - 1602

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 18 (восемнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко



Urschrift



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7. 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den **28. JAN. 2022**

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ****(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-МВ) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

1. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas Integra/cobas c systems).

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim,
Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 27 January 2022
i.v.

Dr. Susanne Meyer
Referee Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

CKMB

Creatine Kinase-MB

Order information

REF	CONTENT	Analyzer(s) on which cobas c pack(s) can be used
07190808 190	Creatine Kinase-MB (100 tests)	System-ID 07 7484 7
11447394 216	Calibrator f.a.s. CK-MB (3 x 1 mL)	System-ID 07 7996 2
11447378 122	Precinorm CK-MB (4 x 3 mL)	System-ID 07 9111 3
04358210 190	Precipath CK-MB (4 x 3 mL)	System-ID 07 6828 6
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	System-ID 07 7469 3
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	System-ID 07 7469 3
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	System-ID 07 7470 7
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	System-ID 07 7470 7
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	System-ID 07 5635 0

English

System information

Test CKMB2, test ID 0-057

Intended use

In vitro test for the quantitative determination of the catalytic activity of creatine kinase MB subunit (CK-MB) in human serum and plasma on COBAS INTEGRA systems.

Summary

Creatine kinase (CK) appears as three isoenzymes which are dimers composed of two types of monomer subunits. The isoenzymes comprise all three combinations of monomers, M (for skeletal muscle derived) and B (for brain derived), as represented by the notations MM, MB, and BB.¹

Many organs contain CK, but the distribution of isoenzymes is different in each one. Skeletal muscle is very rich in the MM isoenzyme, while brain, stomach, intestine, bladder, and lung contain primarily the BB isoenzyme. The MB isoenzyme has been found in appreciable amounts (15 to 20 percent) only in myocardial tissue. Therefore, total serum CK activity is elevated in a number of diseases. This lack of specificity limits its diagnostic value. However, the striking difference in the CK isoenzyme patterns from different organs has made CK one of the most useful enzymes for diagnostic purposes in acute myocardial infarction. CK-MB appears in serum reflecting its unique presence in myocardial tissue. It is in supporting the diagnosis of suspected myocardial infarction that serial determinations of CK isoenzymes find their most frequent application in the clinical laboratory.^{1,2}

After immunoinhibition with antibodies to the CK-M subunit,³ the CK-B activity is determined with a standardized method for the determination of CK with activation by NAC as recommended by the German Society for Clinical Chemistry (DGKC)⁴ and the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)^{5,6} in 1977 and 2002 respectively. This assay meets the recommendations of the IFCC and DGKC, but was optimized for performance and stability.

Test principle

Immunological UV assay

- Sample and addition of R1 (buffer/enzymes/coenzyme)
- Addition of R2 (buffer/substrate/antibody) and start of reaction.

Human CK-MB is composed of two subunits, CK-M and CK-B which both have an active site. With the aid of specific antibodies to CK-M, the catalytic activity of CK-M subunits in the sample is inhibited to 99.6 % without affecting the CK-B subunits. The remaining CK-B activity, corresponding to half the CK-MB activity, is determined by the total CK method. As the CK-BB isoenzyme only rarely appears in serum and the catalytic activity of the CK-M and CK-B subunits hardly differ, the catalytic activity of the CK-MB isoenzyme can be calculated from the measured CK-B activity by multiplying the result by 2.

Reagents - working solutions

R1 Imidazole buffer: 123 mmol/L, pH 6.5 (37 °C); EDTA: 2.46 mmol/L; Mg²⁺: 12.3 mmol/L; ADP: 2.46 mmol/L; AMP: 6.14 mmol/L; diadenosine pentaphosphate: 19 µmol/L; NADP (yeast): 2.46 mmol/L; N-acetylcysteine: 24.6 mmol/L; HK (yeast): ≥ 36.7 µkat/L; G6P-DH (E. coli): ≥ 23.4 µkat/L; preservative; stabilizers; additives.

SR CAPSO* buffer: 20 mmol/L, pH 8.8 (37 °C); glucose: 120 mmol/L; EDTA: 2.46 mmol/L; creatine phosphate: 184 mmol/L; 4 monoclonal anti-CK-M antibodies (mouse), inhibiting capacity: > 99.6 % up to 66.8 µkat/L (4000 U/L) (37 °C) CK-M subunit; preservative; stabilizers; additive.

*CAPSO: 3-(cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid

R1 is in position B and SR is in position C.

Precautions and warnings

Pay attention to all precautions and warnings listed in Section 1 / Introduction of this Method Manual.

This kit contains components classified as follows in accordance with the Regulation (EC) No. 1272/2008:



Danger

H360D May damage the unborn child.

Prevention:

- P201 Obtain special instructions before use.
- P202 Do not handle until all safety precautions have been read and understood.
- P280 Wear protective gloves/ protective clothing/ eye protection/ face protection.

Response:

P308 + P313 IF exposed or concerned: Get medical advice/attention.

Storage:

P405 Store locked up.

Disposal:

P501 Dispose of contents/container to an approved waste disposal plant.

Product safety labeling primarily follows EU GHS guidance.

Contact phone: all countries: +49-621-7590

Reagent handling

Ready for use

Storage and stability

Shelf life at 2-8 °C

On-board in use at 10-15 °C

cobas[®]
Enzymes

See expiration date on
cobas c pack label
8 weeks

Specimen collection and preparation

For specimen collection and preparation only use suitable tubes or collection containers.

Only the specimens listed below were tested and found acceptable. Serum: Nonhemolyzed serum is the specimen of choice and also recommended by IFCC.

Plasma: Li-heparin, K₂-, K₃-EDTA plasma.

Li-heparin in the usual concentration does not interfere with the test, but IFCC warns against its use.⁵

The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay.

Stability in serum:⁷ 8 hours at 20-24 °C

8 days at 2-8 °C

4 weeks at -20 °C

Stability in heparin plasma:⁷ 8 hours at 20-24 °C

5 days at 2-8 °C

8 days at -20 °C

Stability in EDTA plasma:⁸ 2 days at 20-25 °C

7 days at 4-8 °C

1 year at -20 °C

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

NaCl Diluent 9 %, Cat. No. 20756350322, system-ID 07 5635 0 for automatic sample dilution. NaCl Diluent 9 % is placed in its predefined rack position and is stable for 4 weeks on-board COBAS INTEGRA 400 plus analyzers.

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

Application for serum and plasma**COBAS INTEGRA 400 plus test definition**

Measuring mode	Absorbance
Abs. calculation mode	Kinetic
Reaction mode	R1-S-SR
Reaction direction	Increase
Wavelength A/B	340/552 nm
Calc. first/last	10/50-69
Unit	U/L

Pipetting parameters

		Diluent (H ₂ O)
R1	100 µL	-
Sample	5 µL	-
SR	20 µL	-
Total volume	125 µL	

Calibration

Calibrator	C.f.a.s. CK-MB
	Use deionized water as zero calibrator.
Calibration mode	Linear regression
Calibration replicate	Duplicate recommended
Calibration interval	Each lot and as required following quality control procedures

Traceability: This method has been standardized against the IFCC Method for Creatine Kinase⁶ with addition of antibodies.

Quality control

Reference range	Precinorm CK-MB or PreciControl ClinChem Multi 1
Pathological range	Precipath CK-MB or PreciControl ClinChem Multi 2
Control interval	24 hours recommended
Control sequence	User defined
Control after calibration	Recommended

For quality control, use control materials as listed in the "Order information" section. In addition, other suitable control material can be used.

The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements. Values obtained should fall within the defined limits. Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the defined limits.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

COBAS INTEGRA analyzers automatically calculate the analyte activity of each sample. For more details, please refer to Data Analysis in the Online Help (COBAS INTEGRA 400 plus analyzer).

Conversion factor: U/L x 0.0167 = µkat/L

Limitations - interference

The total CK activity of the specimen should be determined prior to performing the CK-MB assay. The amount of anti-human CK-M subunit antibody in the CK-MB reagent is sufficient for the complete inhibition of up to 4000 U/L CK-M activity. If the total CK activity exceeds 4000 U/L, the specimen requires dilution because complete inhibition of the CK-M subunit is no longer assured. In patients with a disposition to macro-CK formation, implausibly high CK-MB values may be measured in relation to the total CK, since the macroforms mainly consist of CK-B subunits. As these patients have generally not suffered a myocardial infarction, additional diagnostic measures are necessary.⁹

Criterion: Recovery within ± 10 % of initial value at a creatine kinase-MB activity of ≥ 25 U/L (≥ 0.42 µkat/L).

Icterus:¹⁰ No significant interference up to an I index of 60 for conjugated and 20 for unconjugated bilirubin (approximate conjugated bilirubin concentration: 1026 µmol/L or 60 mg/dL and approximate unconjugated bilirubin concentration: 342 µmol/L or 20 mg/dL).

Hemolysis:¹⁰ No significant interference up to an H index of 20 (approximate hemoglobin concentration: 12.4 µmol/L or 20 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁰ No significant interference up to an L index of 500. There is poor correlation between the L index (corresponds to turbidity) and triglycerides concentration. Choose diluted sample treatment for automatic rerun.

Adenylate kinase: Adenylate kinase (AK) may cause positive interference. Sources of AK in the blood are erythrocytes, muscle, and liver. In order to reduce AK interference to a minimum, AMP and Ap₅A are included in the reagent. The AMP/Ap₅A mixture causes 97 % inhibition of the AK from erythrocytes and muscle, and 95 % inhibition of the AK from liver.⁴ The slight residual AK activity does not influence the assay of total CK, but may affect the low CK-MB activities.

Drugs: No interference was found at therapeutic concentrations using common drug panels.^{11,12}

Exceptions: Cyanokit (hydroxocobalamin), Cefoxitin, Sulfasalazine and Sulfapyridine at therapeutic concentrations interfere with the test.

In very rare cases, gammopathy, in particular type IgM (Waldenström's macroglobulinemia), may cause unreliable results.¹³

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

ACTION REQUIRED

Special Wash Programming: The use of special wash steps is mandatory when certain test combinations are run together on COBAS INTEGRA analyzers. Refer to the CLEAN Method Sheet for further instructions and for the latest version of the Extra wash cycle list.

Where required, special wash/carry-over evasion programming must be implemented prior to reporting results with this test.

Limits and ranges

Measuring range

3-2000 U/L (0.05-33.4 µkat/L)

Determine samples having higher activities via the rerun function. Dilution of samples via the rerun function is a 1:3 dilution. Results from samples diluted by the rerun function are automatically multiplied by a factor of 3.

Lower limits of measurement

Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation

Limit of Blank = 3 U/L (0.05 µkat/L)

Limit of Detection = 3 U/L (0.05 µkat/L)

Limit of Quantitation = 5 U/L (0.08 µkat/L)

The Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

The Limit of Blank is the 95th percentile value from $n \geq 60$ measurements of analyte-free samples over several independent series. The Limit of Blank corresponds to the concentration below which analyte-free samples are found with a probability of 95 %.

The Limit of Detection is determined based on the Limit of Blank and the standard deviation of low concentration samples. The Limit of Detection corresponds to the lowest analyte concentration which can be detected (value above the limit of blank with a probability of 95 %).

The Limit of Quantitation is the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with a precision of 20 % CV. It has been determined using low concentration creatine kinase-MB samples.

Expected values

Reference intervals strongly depend on the patient group regarded and the specific clinical situation.

For healthy people: Reference range (37 °C) according to Klein et al.¹⁴ and consensus values:¹⁵

< 25 U/L (< 0.418 µkat/L)

For myocardial infarction diagnosis using the combination CK and CK-MB (activity), and representing a CK consensus value based on long-term experience:^{15,16}

1. CK_{men} > 190 U/L (3.17 µkat/L)

CK_{women} > 167 U/L (2.79 µkat/L)

2. CK-MB > 24 U/L (0.40 µkat/L)

3. The CK-MB activity accounts for 6-25 % of the total CK activity.

When myocardial infarction is suspected the diagnostic strategy proposals in the consensus document of European and American cardiologists should in general be followed.¹⁷

If despite the suspicion of myocardial infarction the values found remain below the stated limits, a fresh infarction may be involved. In such cases the determinations should be repeated after 4 hours.

Maximum diagnostic efficiency of the CK-MB determination will be obtained when a sequential sampling protocol is used and consideration is given to the time pattern of activity over a 6 to 48 hour period. When only CK-MB

activity is used, the diagnostic efficiency will be lower and will vary with the sampling time.^{1,9}

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the COBAS INTEGRA analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Repeatability and intermediate precision were determined using human samples and controls in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 requirements (2 aliquots per run, 2 runs per day, 21 days). The following results were obtained:

Repeatability	Mean U/L (µkat/L)	SD U/L (µkat/L)	CV %
Human serum 1	22.2 (0.37)	0.7 (0.01)	3.2
Human serum 2	31.6 (0.53)	0.5 (0.01)	1.7
Human serum 3	562 (9.39)	3.0 (0.05)	0.5
Human serum 4	1105 (18.5)	7.0 (0.12)	0.6
Human serum 5	1949 (32.6)	27 (0.45)	1.4
PCCC Multi 1*	44.5 (0.74)	0.6 (0.01)	1.3
PCCC Multi 2	106 (1.77)	0.8 (0.01)	0.7

Intermediate precision	Mean U/L (µkat/L)	SD U/L (µkat/L)	CV %
Human serum 1	22.2 (0.37)	0.8 (0.01)	3.8
Human serum 2	31.6 (0.53)	0.7 (0.01)	2.2
Human serum 3	562 (9.39)	5.0 (0.08)	0.9
Human serum 4	1085 (18.1)	9.8 (0.16)	0.9
Human serum 5	1949 (32.6)	34 (0.57)	1.7
PCCC Multi 1	43.5 (0.73)	0.8 (0.01)	1.8
PCCC Multi 2	104 (1.74)	1.6 (0.03)	1.5

*PCCC = PreciControl ClinChem

Method comparison

Creatine kinase-MB values for human serum and plasma samples obtained on a COBAS INTEGRA 400 plus analyzer (y) were compared with those using the corresponding reagent on a Roche/Hitachi MODULAR P analyzer (x).

Sample size (n) = 117

Passing/Bablok¹⁸

$y = 1.016x + 3.75 \text{ U/L}$

$r = 0.897$

Linear regression

$y = 1.011x + 4.26 \text{ U/L}$

$r = 1.000$

The sample activities were between 5.0 and 1967 U/L (0.08 and 32.8 µkat/L).

References

- Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF. Enzymes. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1987;346-421.
- Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. Clin Chem 1980;26:1241-1250.
- Würzburg U, Hennrich N, Lang H, et al. Determination of creatine kinase-MB in serum using inhibiting antibodies. Klin Wschr 1976;54(8):357-360.

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

- 4 Bergmeyer HU, Breuer H, Büttner H, et al. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie. Standard-Methode zur Bestimmung der Aktivität der Creatin-Kinase. J Clin Chem Clin Biochem 1977;15:249-254.
- 5 Hørdler M, Elser RC, Gerhardt W, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Provisional recommendation IFCC method for creatine kinase Appendix A. J Int Fed Clin Chem 1990;2:26-35.
- 6 Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase. Clin Chem Lab Med 2002;40(6):635-642.
- 7 Braun S, Röschenenthaler F, Jarausch J, et al. Analyte Stability of CK-MB Activity and cTnT in ICU Patient Serum and Heparin Plasma. Poster presented at Medica 2004, Düsseldorf. (Roche Diagnostics GmbH No. 04587979990).
- 8 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 9 Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical Characterization, Clinical Significance, and Laboratory Detection. Clin Chem 1989;35:2261-2270.
- 10 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 11 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 12 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 13 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 14 Klein G, Berger A, Bertholf R, et al. Abstract: Multicenter Evaluation of Liquid Reagents for CK, CK-MB and LDH with Determination of Reference Intervals on Hitachi Systems. Clin Chem 2001;47:Suppl. A30.
- 15 Thomas L, Müller M, Schumann G, et al. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on enzymes in serum. J Lab Med 2005; 29(5):301-308.
- 16 Stein W. Strategie der klinischen-chemischen Diagnostik des frischen Myokardinfarktes. Med Welt 1985;36:572-577.
- 17 Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-1513.
- 18 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

A point (period/stop) is always used in this Method Sheet as the decimal separator to mark the border between the integral and the fractional parts of a decimal numeral. Separators for thousands are not used.

Symbols

Roche Diagnostics uses the following symbols and signs in addition to those listed in the ISO 15223-1 standard:

	Contents of kit
	Volume after reconstitution or mixing
	Global Trade Item Number

COBAS, COBAS C, PRECICONTROL, PRECINORM and PRECIPATH are trademarks of Roche.

All other product names and trademarks are the property of their respective owners.

Additions, deletions or changes are indicated by a change bar in the margin.

© 2016, Roche Diagnostics

Информация для заказа

REF	CONTENT	Анализатор(-ы), на котором(-ых) можно использовать кассету(-ы) cobas c
07190808 190	Creatine Kinase-MB (100 тестов) Код системы 07 7484 7	COBAS INTEGRA 400 plus
11447394 216	Calibrator f.a.s. CK-MB (3 x 1 мл) Код системы 07 7996 2	
11447378 122	Precinorm CK-MB (4 x 3 мл) Код системы 07 9111 3	
04358210 190	Precipath CK-MB (4 x 3 мл) Код системы 07 6828 6	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 мл) Код системы 07 7469 3	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 мл) Код системы 07 7469 3	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 мл) Код системы 07 7470 7	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 мл) Код системы 07 7470 7	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 мл) Код системы 07 5635 0	

Английский

Системная информация

Тест CKMB2, код теста 0-057

Назначение

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения каталитической активности субъединицы креатинкиназы MB (КК-MB) в сыворотке и плазме крови человека на системах COBAS INTEGRA.

Теоретическое обоснование

Креатинкиназа (КК) представлена тремя изоферментами, представляющими собой димеры, которые состоят из двух типов мономерных субъединиц. Изоферменты содержат все три комбинации мономеров М (полученные из скелетных мышц) и В (полученные из головного мозга), которые обозначаются ММ, МВ и ВВ.¹ КК содержится во многих органах, однако распределение изоферментов в разных органах различается. В скелетных мышцах содержится очень много изофермента ММ, а в головном мозге, желудке, кишечнике, мочевом пузыре и легких содержится в основном изофермент ВВ. Заметное количество изофермента МВ (от 15 до 20 %) было обнаружено только в миокарде. Поэтому общая активность КК в сыворотке крови повышается при развитии ряда заболеваний. Такая недостаточная специфичность фермента ограничивает его диагностическую значимость. Тем не менее, из-за значительных различий в содержании изоферментов КК в разных органах КК стала одним из самых полезных ферментов для диагностики острого инфаркта миокарда. Поскольку КК-MB присутствует только в миокарде, появление этого изофермента в сыворотке крови свидетельствует о повреждении миокарда. Серийное измерение изоферментов КК наиболее часто применяют в лабораториях больниц именно для подтверждения диагноза при подозрении на инфаркт миокарда.^{1,2}

После иммунного ингибирования антителами к субъединице КК-M¹ активность КК-В оценивают с помощью стандартизированного метода определения КК с использованием НАС для активации фермента согласно рекомендациям Немецкого общества клинической химии (German Society for Clinical Chemistry, DGKC)³ и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC),^{3,4} опубликованным в 1977 году и 2002 году соответственно. Данный тест соответствует рекомендациям Международной федерации клинической химии и лабораторной

медицины (IFCC) и Немецкого общества клинической химии (DGKC), но был оптимизирован для улучшения технических характеристик и стабильности.

Принцип метода

Иммуноный УФ-тест

- Образец и добавление R1 (буфер/ферменты/кофермент)
- Добавление R2 (буфер/субстрат/антитело) и начало реакции.

КК-MB человека состоит из двух субъединиц, КК-М и КК-В, каждая из которых имеет активный центр. Антитела, специфичные к КК-М, ингибируют каталитическую активность субъединиц КК-М в образце до 99.6 %, не оказывая влияния на субъединицы КК-В. Сохраняющаяся активность КК-В, которая соответствует половине активности КК-MB, определяют методом измерения общей активности КК. Поскольку изофермент КК-BB редко обнаруживается в сыворотке крови, а каталитическая активность субъединиц КК-М и КК-В практически одинаковая, каталитическую активность изофермента КК-MB можно рассчитать по измеренной активности КК-В, умножив полученный результат на 2.

Реагенты — рабочие растворы

- R1** Имидазольный буфер: 123 ммоль/л, pH 6.5 (37 °C); ЭДТА: 2.46 ммоль/л; Mg²⁺: 12.3 ммоль/л; АДФ: 2.46 ммоль/л; АМФ: 6.14 ммоль/л; диаденозин пентафосфат: 19 мкмоль/л; НАДФ (дрожжи): 2.46 ммоль/л; N-ацетилцитестин: 24.6 ммоль/л; ГК (дрожжи): ≥ 36.7 мккат/л; Г6Ф-ДГ (E. coli): ≥ 23.4 мккат/л; консервант; стабилизаторы; добавки.
- SR** CAPSO* буфер: 20 ммоль/л, pH 8.8 (37 °C); глюкоза: 120 ммоль/л; ЭДТА: 2.46 ммоль/л; креатинфосфат: 184 ммоль/л; 4 моноклональных антитела к КК-М (мышинных), ингибирующая способность: > 99.6 % при активности субъединицы КК-М до 66.8 мккат/л (4000 Е/л) (37 °C); консервант; стабилизаторы; добавка.

*CAPSO: 3-(циклогексиламино)-2-гидроксипропансульфоновая кислота

R1 находится в положении В, а SR находится в положении С.

Меры предосторожности и предупреждения

См. меры предосторожности и предупреждения, указанные в Разделе 1/ Введении данной инструкции по применению

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

**Опасность**

H360D Может нанести ущерб еще не родившемуся ребенку.

Меры предосторожности:

P201 Получить специальные инструкции перед использованием.

P202 Не прикасаться, пока все правила техники безопасности не будут прочитаны и поняты.

P280 Использовать защитные перчатки / защитную одежду / средства защиты глаз / лица.

Ответные действия:

P308 + В СЛУЧАЕ воздействия или беспокойности: обратиться за
P313 медицинской консультацией/помощью.

Хранение:

P405 Хранить под замком.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS
Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Приготовление рабочего раствора

Готов к применению

Хранение и стабильность

Срок годности при 2-8 °C Дату окончания срока годности см. на
этикетке кассеты cobas c

На борту анализатора при 10-15 °C 8 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

Для сбора и подготовки образцов используйте только соответствующие пробирки или контейнеры.

Только образцы, перечисленные ниже, были испытаны и признаны приемлемыми.

Сыворотка: сыворотка без гемолиза является предпочтительным образцом и рекомендована IFCC.

Плазма: Li-гепаринизированная, K₂-, K₃-ЭДТА плазма.

Li-гепарин в обычной концентрации не влияет на результаты теста, но Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) не рекомендует его использование.¹

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний.

2017-08, V1.0 Английский

При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Стабильность в сыворотке: ²	8 часов при 20-24 °C
	8 дней при 2-8 °C
	4 недели при -20 °C
Стабильность в гепаринизированной плазме: ²	8 часов при 20-24 °C
	5 дней при 2-8 °C
	8 дней при -20 °C
Стабильность в ЭДТА плазме: ³	2 дня при 20-25 °C
	7 дней при 4-8 °C
	1 год при -20 °C

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

NaCl Diluent 9 %, Кат. № 20756350322, код системы 07 5635 0, для автоматического разведения образца. NaCl Diluent 9 % помещается в предварительно заданную позицию в штативе и остается стабильным в течение 4 недель на борту анализаторов COBAS INTEGRA 400 plus.

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Аппликация для сыворотки и плазмы**Протокол измерения для COBAS INTEGRA 400 plus**

Режим измерения	Абсорбция
Режим расчета абсорбции	Кинетический
Тип реакции	R1-S-SR
Направление реакции	Возрастающая
Длина волны A/B	340/552 nm
Расчет первый/последний	10/50-69
Единица измерения	Е/л

Параметры дозирования

Дилуэнт (H₂O)

R1	100 мкл	-
Образец	5 мкл	-
SR	20 мкл	-
Общий объем	125 мкл	

Калибровка

Калибраторы C.f.a.s. СК-MB

В качестве нулевого калибратора на приборе автоматически использует деионизированную воду.

Режим калибровки	Линейная
Повторность калибровки	Рекомендуется дублирование
Частота калибровки	Каждый раз после смены лота реагента и по мере необходимости в соответствии с требованиями процедур контроля качества

Прослеживаемость: данный метод был стандартизирован относительно метода определения креатинкиназы IFCC⁵ с добавлением антител.

Контроль качества

Диапазон референсных значений	Precinorm CK-MB или PreciControl ClinChem Multi 1
Диапазон патологических значений	Precipath CK-MB или PreciControl ClinChem Multi 2
Контрольный интервал	Рекомендуется каждые 24 часа
Последовательность выполнения контроля качества	Определяется пользователем
Контроль качества после калибровки	Рекомендуется

Для контроля качества используйте контрольные материалы, указанные в разделе «Информация для заказа». Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные интервалы и пределы должны быть адаптированы в соответствии с индивидуальными требованиями каждой лаборатории.

Полученные значения должны находиться в установленных пределах.

Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализаторы COBAS INTEGRA автоматически рассчитывают активность анализата для каждого образца. Более подробная информация приведена в разделе Анализ данных интерактивной помощи (анализатор COBAS INTEGRA 400 plus).

Коэффициент пересчета: $\text{Е/л} \times 0.0167 = \text{мккат/л}$

Ограничения — интерференция

Общую активность КК в образце следует определять до проведения теста на КК-MB. Количество антител к субъединице КК-M человека в реагенте КК-MB является достаточным для полного ингибирования КК-M при активности до 4000 Е/л. Если общая активность КК превышает 4000 Е/л, то образец необходимо развести, поскольку в противном случае невозможно гарантировать полное ингибирование субъединицы КК-M. У пациентов с предрасположенностью к формированию макро-КК могут наблюдаться неправдоподобно высокие значения КК-MB по отношению к

общей КК, так как макроформы в основном состоят из субъединиц КК-B. Поскольку у таких пациентов инфаркт миокарда, как правило, не обнаруживается, необходимо использовать дополнительные диагностические методы.²

Критерий: степень извлечения в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения при активности креатинкиназы-MB $\geq 25 \text{ Е/л}$ ($\geq 0.42 \text{ мккат/л}$).

Иктеричность:¹⁰ не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса иктеричности I 60 для конъюгированного билирубина и I 20 для неконъюгированного билирубина (приблизительная концентрация конъюгированного билирубина: 1026 мкмоль/л или 60 мг/дл, приблизительная концентрация неконъюгированного билирубина: 342 мкмоль/л или 20 мг/дл).

Гемолиз:¹² не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса гемоллиза H 20 (приблизительная концентрация гемоглобина: 12.4 мкмоль/л или 20 мг/дл).

Липемия (Интралипид):¹² не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса липемии L 500. Наблюдается слабая корреляция между значением индекса липемии L (соответствует мутности) и концентрацией триглицеридов. Выберите обработку разведенного образца для автоматического повтора.

Аденилаткиназа: аденилаткиназа (АК) может вызывать положительную интерференцию. Источниками появления АК в крови являются эритроциты, мышечная ткань и печень. В целях снижения интерференции со стороны АК до минимума в состав реагента включают АМФ и Ar_2A . Смесь АМФ/ Ar_2A приводит к ингибированию 97 % АК из эритроцитов и мышечной ткани и 95 % АК из печени.⁴ Незначительная остаточная активность АК не влияет на определение общей активности КК, но может влиять на низкую активность КК-MB.

Лекарственные вещества: при изучении панелей широко используемых лекарственных веществ какого-либо влияния при терапевтических концентрациях не выявлено.^{11,12}

Исключения: Цианокит (гидроксиокобаламин), Цефокситин, Сульфасалазин и Сульфapiридин в терапевтических концентрациях влияют на результаты теста.

В редких случаях гаммапатия типа IgM (болезнь Вальденстрема - макроглобулинемия) может привести к получению некорректных результатов.¹¹

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

НЕОБХОДИМЫЕ МЕРЫ

Программирование специальной промывки: Если на анализаторах COBAS INTEGRA одновременно выполняется работа с несколькими комбинациями различных тестов, необходимо проводить процедуры специальной промывки. Для получения дальнейших инструкций и более поздней версии Списка дополнительных циклов промывки обратитесь к Инструкции по применению CLEAN.

При необходимости программирование специальной

промывки/исключения эффекта переноса можно выполнить до получения отчета о результатах выполнения теста.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

3-2000 Е/л (0.05-33.4 мккат/л)

Определяйте образцы, имеющие более высокую активность, с использованием функции повтора. Разведение образцов при использовании функции повтора проводится в соотношении 1:3.

Результаты образцов, разведенных при использовании функции повтора, автоматически умножаются на коэффициент 3.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 3 Е/л (0.05 мккат/л)

Предел обнаружения = 3 Е/л (0.05 мккат/л)

Предел количественного определения = 5 Е/л (0.08 мккат/л)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95го процентиля при $n \geq 60$ измерений образцов, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует активности, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены образцы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем активности.

Предел обнаружения соответствует самой низкой активности анализируемого вещества, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой самую низкую активность аналита, которую можно воспроизводимо измерить с суммарной погрешностью 20 %. Он был определен с использованием образцов с низкой активностью КК-МВ.

Ожидаемые значения

Диапазоны референсных значений сильно зависят от исследуемой группы пациентов и конкретной клинической ситуации.

Для здоровых людей: диапазон референсных значений (37 °C) согласно исследованию Klein и соавт.¹⁴ и обобщенные значения:¹⁵

< 25 Е/л (< 0.418 мккат/л)

Для диагностики инфаркта миокарда с использованием комбинации КК и КК-МВ (активность), отражающей обобщенное значение КК, полученное на основе многолетнего опыта.^{15,16}

1. КК_{муж.} > 190 Е/л (3.17 мккат/л)

КК_{жен.} > 167 Е/л (2.79 мккат/л)

2. КК-МВ > 24 Е/л (0.40 мккат/л)

3. Активность КК-МВ составляет 6-25 % от общей активности КК.

В целом, при подозрении на инфаркт миокарда необходимо следовать рекомендованному алгоритму диагностики, представленному в согласованном экспертном заключении европейских и американских кардиологов.¹²

Если, несмотря на подозреваемый инфаркт миокарда, полученные результаты ниже установленных пороговых значений, необходимо учитывать вероятность развивающегося инфаркта миокарда. В этом случае тест необходимо провести повторно через 4 часа.

Диагностическая эффективность определения КК-МВ будет максимальной, если использовать алгоритм последовательного отбора образцов и анализировать изменение активности в течение 6-48 часов.

При однократном измерении активности КК-МВ диагностическая эффективность снижается и зависит от времени отбора образца.^{1,2}

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Типичные технические характеристики теста на анализаторах

COBAS INTEGRA приведены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Воспроизводимость и внутрилабораторная прецизионность определялись с использованием человеческих образцов и контролей в соответствии с требованиями EP5 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (2 аликвоты на один анализ, 2 анализа в день, 21 день). Были получены следующие результаты:

Повторяемость	Среднее значение Е/л (мккат/л)	Станд. откл. (SD) Е/л (мккат/л)	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	22.2 (0.37)	0.7 (0.01)	3.2
Сыворотка крови человека 2	31.6 (0.53)	0.5 (0.01)	1.7
Сыворотка крови человека 3	562 (9.39)	3.0 (0.05)	0.5
Сыворотка крови человека 4	1105 (18.5)	7.0 (0.12)	0.6
Сыворотка крови человека 5	1949 (32.6)	27 (0.45)	1.4
PCCC Multi 1*	44.5 (0.74)	0.6 (0.01)	1.3
PCCC Multi 2	106 (1.77)	0.8 (0.01)	0.7
Внутрилабораторная прецизионность	Среднее значение Е/л (мккат/л)	Станд. откл. (SD) Е/л (мккат/л)	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	22.2 (0.37)	0.8 (0.01)	3.8

Внутрилабораторная прецизионность	Среднее значение Е/л (мккат/л)	Станд. откл. (SD) Е/л (мккат/л)	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 2	31.6 (0.53)	0.7 (0.01)	2.2
Сыворотка крови человека 3	562 (9.39)	5.0 (0.08)	0.9
Сыворотка крови человека 4	1085 (18.1)	9.8 (0.16)	0.9
Сыворотка крови человека 5	1949 (32.6)	34 (0.57)	1.7
PCCC Multi 1	43.5 (0.73)	0.8 (0.01)	1.8
PCCC Multi 2	104 (1.74)	1.6 (0.03)	1.5

*PCCC = PreciControl CliaChem

Сравнение методов

Значения креатинкиназы-МВ для образцов сыворотки и плазмы крови человека, полученные на анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (y), были сопоставлены со значениями, определенными с использованием соответствующего реагента на анализаторе Roche/Hitachi MODULAR P (x).

Объем выборки (n) = 117

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁸ Линейная регрессия
 $y = 1.016x + 3.75 \text{ Е/л}$ $y = 1.011x + 4.26 \text{ Е/л}$
 $r = 0.897$ $r = 1.000$

Активность в образцах составляла от 5.0 до 1967 Е/л (от 0.08 до 32.8 мккат/л).

Список литературы

1. Мосс Д.В., Хендерсон А.Р., Качмар Дж.Ф. (Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF). Ферменты. Из: Титц Н.В. (Tietz NW), ред. Основы клинической химии (Fundamentals of Clinical Chemistry), 3-е изд. Филадельфия, штат Пенсильвания: У. Б. Сондерс (WB Saunders) 1987;346-421.
2. Лотт Дж. А., Станг Дж. М. (Lott JA, Stang JM). Ферменты и изоферменты сыворотки в диагностике и дифференциальной диагностике ишемии и некроза миокарда. Клиническая химия (Clin Chem) 1980;26:1241-1250.
3. Вюрцбург Ю., Хенрих Н., Ланг Х и соавт. (Würzburg U, Hennrich N, Lang H, et al.) Определение креатинкиназы-МВ в сыворотке с использованием ингибирующих антител. Венский клинический еженедельник (Klin Wschr) 1976;54(8):357-360.
4. Бергмейер Х.У., Бройер Х., Бюттнер Х. и соавт. (Bergmeyer HU, Breuer H, Büttner H, et al.) Рекомендации Немецкого общества клинической химии. Стандартный метод определения активности креатинкиназы. Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1977;15:249-254.
5. Хёрлер М., Эльзер Р.К., Герхардт В. и соавт. (Horder M, Elser RC, Gerhardt W, et al.) Методы IFCC для измерения каталитической концентрации ферментов. Предварительно рекомендованный метод IFCC для определения креатинкиназы. Приложение А. Журнал Международной федерации клинической химии (J Int Fed Clin Chem) 1990;2:26-35.
6. Шуман Г., Бонора Р., Церриотти Ф. и соавт. (Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al.) Первичная эталонная методика IFCC для измерения концентраций каталитической активности ферментов при 37 °C - Часть 2. Эталонная методика измерения каталитической концентрации креатинкиназы. Клиническая химия и лабораторная медицина (Clin Chem Lab Med) 2002;40(6):635-642.
7. Браун С., Рёсентхалер Ф., Ярауш Дж. и соавт. (Braun S, Röschenthaler F, Jarausch J, et al.) Аналитическая стабильность активности КК-МВ и сТнТ в сыворотке и гепаринизированной плазме пациентов, находящихся на интенсивной терапии. Стендовый доклад представлен на выставке Medica 2004, Дюссельдорф. (Роп Диагностика ГмбХ (Roche Diagnostics GmbH) No. 04587979990).
8. Использование антикоагулянтов в диагностических лабораторных исследованиях. Публикация ВОЗ WHO/DIL/LAB/99.1 Ред. 2: янв. 2002.
9. Ремали А.Т., Уилдинг П. (Remaley AT, Wilding P.) Макроферменты: биохимическая характеристика, клиническое значение и лабораторное определение. Клиническая химия (Clin Chem) 1989;35:2261-2270.
10. Глик М.Р., Райдер К.В., Джексон С.А. (Glick MR, Ryder KW, Jackson SA.) Графическое сравнение интерференций при применении технических средств клинической химии в диагностике. Клиническая химия (Clin Chem) 1986;32:470-475.
11. Бройер Дж. (Breuer J.) Отчет по симпозиуму «Лекарственные эффекты при использовании методов клинической химии». Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1996;34:385-386.
12. Зоннтаг О., Шолер А. (Sonntag O, Scholer A.) Лекарственная интерференция в клинической химии: рекомендации по применению лекарственных средств и подбору их концентраций для использования в исследованиях лекарственной интерференции. Анналы клинической биохимии (Ann Clin Biochem) 2001;38:376-385.
13. Баккер А.Дж., Мюкке М. (Bakker AJ, Mücke M.) Интерференции, связанные с гаммопатиями, при выполнении биохимических анализов: механизмы, обнаружение и профилактика. Клиническая химия и лабораторная медицина (Clin Chem Lab Med) 2007;45(9):1240-1243.
14. Клайн Г., Бергер А., Бертольд Р. и соавт. (Klein G, Berger A, Bertholf R, et al.) Резюме: Многоцентровая оценка жидких реагентов для КК, КК-МВ и ЛДГ с определением эталонных интервалов на системах Hitachi. Клиническая химия (Clin Chem) 2001;47:Suppl. A30.
15. Томас Л., Мюллер М., Шуман Г. и соавт. (Thomas L, Müller M, Schumann G, et al.) Консенсус между Немецким объединенным обществом клинической химии и лабораторной медицины (DGKL) и Ассоциацией диагностической индустрии (VDGH) в отношении промежуточных референсных интервалов для сывороточных ферментов. Журнал лабораторной медицины (J Lab Med) 2005; 29(5):301-308.
16. Штайн В. (Stein W.) Стратегия клинико-химической диагностики недавно перенесенного инфаркта миокарда. Медицинский мир (Med Welt) 1985;36:572-577.
17. Новое определение инфаркта миокарда – согласованное заключение Объединенного комитета Европейского общества кардиологов / Американского колледжа кардиологов по новому определению инфаркта миокарда. Европейский журнал по кардиологии (Eur Heart J) 2000;21:1502-1513.
18. Баблок В., Пассинг Н., Бендер Р. и соавт. (Bablok W, Passing H, Bender R, et al.) Обобщенный регрессионный метод для процедурной трансформации. Применение методов линейной регрессии в сравнительных исследованиях методов, используемых в клинической химии, Часть III. Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1988 ноябрь;26(11):783-790.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки:

- CONTENT** Содержимое набора
 Объем после разведения или смешивания



Глобальный номер предмета торговли (GTIN)

COBAS, COBAS C, PRECICONTROL, PRECINORM и PRECIPATH

являются торговыми марками компании Roche.

Все остальные названия продукции и торговые марки являются
собственностью их соответствующих владельцев.

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе
изменений в полях.

© 2016, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-
68305 Mannheim
www.roche.com



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Показания**

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения каталитической активности субъединицы креатинкиназы MB (КК-MB) в сыворотке и плазме крови человека на системах Cobas Integra.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант.

Требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант, прошедшие обучение работе на соответствующих системах.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность для исследования сыворотки/плазмы крови составляет не более 3 Е/л (0,05 мккат/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности для сыворотки/плазмы в диапазоне концентраций > 25 Е/л (0,4175 мккат/л) в пределах 5%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации результатов определения аналита в одном и том же образце (для сыворотки/плазмы) не более 3 %

Точность

Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными наборами (для сыворотки/плазмы) не более 5%.

Срок годности

Срок годности при 2-8 °C: Дату окончания срока годности см. на этикетке кассеты cobas c. (Максимальный срок годности 12 месяцев с даты изготовления).

На борту анализатора при 10-15 °C: 8 недель.

Комплект поставки

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-MB) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

1. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas Integra/cobas c systems).

Упаковка

Первичная упаковка: кассета

Параметры кассеты:

Материал: кассета – полиэтилен, крышка - полистирол

Вес: 56 г ±10%

Объем: 177 см³±10%

Размеры (высота/длина/ширина): 60 мм ±10% x 82 мм ±10% x 35 мм ±10%

Толщина стенки 0,5 мм±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Кассета упакована в прозрачный полиэтилен.

Реагенты упакованы герметично.

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки и хранения.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Содержит достаточно для n-испытаний		Температурные ограничения
	Опасность для здоровья		Реагент
	Глобальный номер предмета торговли (GTIN)		Способ хранения
	QR-код		Дата производства

Маркировка кассеты

1. Название
2. Наименование аналитической системы COBAS INTEGRA/cobas c systems
3. Каталожный номер (REF)
4. Идентификационный номер реагентов в кассете для ПО аналитической системы (System ID)
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Состав
8. Обозначение: Содержит достаточно для n-тестов (100)
9. Обозначение: только для использования *in-vitro*
10. CE-маркировка
11. Температура хранения
12. Срок годности
13. Номер лота
14. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. B - Обозначение на корпусе кассеты положения реагента R1 (B)
16. C - Обозначение на корпусе кассеты положения реагента R2/SR (C)
17. Обозначение: Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию по применению

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

18. Кодовые обозначения опасности в соответствии с классификацией СГС: H360D
19. Обозначение: Опасность для здоровья
20. Обозначение способа хранения упаковки, указание какая из сторон должна быть сверху
21. Производственный код
22. Штрих-код
23. Логотип производителя
24. QR-код
25. Дата производства

Макет маркировки на русском языке

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-MB) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения
1. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas Integra/cobas c systems)

Регистрационное удостоверение № РЗН 2018/7461 от _____
Срок годности см. на упаковке
Температура хранения см. на упаковке
Номер лота см. на упаковке
Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия
Изделие предназначено только для диагностики in vitro
Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 07190808190

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты с истекшим сроком годности, а также отходы

использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что реагенты в кассете соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к **Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:**

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

***Примечание:**

cobas Integra 400 Plus: Анализатор биохимический автоматический «Кобас Интегра 400 плюс» (Cobas Integra 400 Plus) с принадлежностями, производства Roche Diagnostics GmbH, Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/11531

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 28 января 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

СКМВ

Creatine Kinase-MB

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-МВ) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:**

1. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas Integra/cobas c systems).

производства «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

**«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 27 января 2022 года

от имени

[подпись]

Д-р. Сусанна Майер (Dr. Susanne Meyer)

Специалист нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

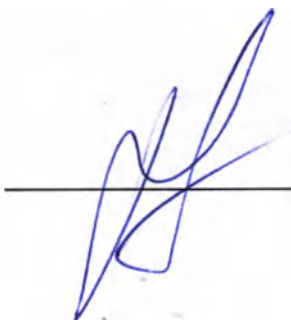
«Рош Диагностикас ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and strokes, is written over a solid horizontal black line.

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого февраля две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 10-1608

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 18 (восемна, ...)

Л.В.Дейнеко

Л.В.Дейнеко





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 28. JAN. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ****(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-МВ) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

2. Реагенты во флаконах (СКМВ/ Creatine Kinase-MB cobas c 111).

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim,
Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 27 January 2022
i.v.

Dr. Susanne Meyer
Referee Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Heberda; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker



07531435001V1.0

CKMB

Creatine Kinase-MB

Order information

REF	CONTENT	Analyzer(s) on which kit(s) can be used
07442050 190	Creatine Kinase-MB (2 x 50 tests)	cobas c 111
11447394 216	Calibrator f.a.s. CK-MB (3 x 1 mL) Code 402	
11447378 122	Precinorm CK-MB (4 x 3 mL) Code 320	
04358210 190	Precipath CK-MB (4 x 3 mL) Code 356	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL) Code 391	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL) Code 391	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL) Code 392	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL) Code 392	
04774230 190	NaCl Diluent 9 % (4 x 12 mL) Code 951	

English**System information**

CKMB2: ACN 546

Intended use

In vitro test for the quantitative determination of the catalytic activity of creatine kinase MB subunit (CK-MB) in human serum and plasma on the cobas c 111 system.

Summary

Creatine kinase (CK) appears as three isoenzymes which are dimers composed of two types of monomer subunits. The isoenzymes comprise all three combinations of monomers, M (for skeletal muscle derived) and B (for brain derived), as represented by the notations MM, MB, and BB.¹

Many organs contain CK, but the distribution of isoenzymes is different in each one. Skeletal muscle is very rich in the MM isoenzyme, while brain, stomach, intestine, bladder, and lung contain primarily the BB isoenzyme. The MB isoenzyme has been found in appreciable amounts (15 to 20 percent) only in myocardial tissue. Therefore, total serum CK activity is elevated in a number of diseases. This lack of specificity limits its diagnostic value. However, the striking difference in the CK isoenzyme patterns from different organs has made CK one of the most useful enzymes for diagnostic purposes in acute myocardial infarction. CK-MB appears in serum reflecting its unique presence in myocardial tissue. It is in supporting the diagnosis of suspected myocardial infarction that serial determinations of CK isoenzymes find their most frequent application in the clinical laboratory.^{1,2}

After immunoinhibition with antibodies to the CK-M subunit,³ the CK-B activity is determined with a standardized method for the determination of CK with activation by NAC as recommended by the German Society for Clinical Chemistry (DGKC)⁴ and the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)^{5,6} in 1977 and 2002 respectively. This assay meets the recommendations of the IFCC and DGKC, but was optimized for performance and stability.

Test principle

Immunological UV assay

- Sample and addition of R1 (buffer/enzymes/coenzyme)
- Addition of R2 (buffer/substrate/antibody) of reaction

Human CK-MB is composed of two subunits, CK-M and CK-B which both have an active site. With the aid of specific antibodies to CK-M, the catalytic activity of CK-M subunits in the sample is inhibited to 99.6 % without affecting the CK-B subunits. The remaining CK-B activity, corresponding to half the CK-MB activity, is determined by the total CK method. As the CK-BB isoenzyme only rarely appears in serum and the catalytic activity of the CK-M and CK-B subunits hardly differ, the catalytic activity of the CK-MB isoenzyme can be calculated from the measured CK-B activity by multiplying the result by 2.

Reagents - working solutions

R1 Imidazole buffer: 123 mmol/L, pH 6.5 (37 °C); EDTA: 2.46 mmol/L; Mg²⁺: 12.3 mmol/L; ADP: 2.46 mmol/L; AMP: 6.14 mmol/L; diadenosine pentaphosphate: 19 µmol/L; NADP (yeast): 2.46 mmol/L; N-acetylcysteine: 24.6 mmol/L; HK (yeast): ≥ 36.7 µkat/L; G6P-DH (E. coli): ≥ 23.4 µkat/L; preservative; stabilizers; additives.

SR CAPSO* buffer: 20 mmol/L, pH 8.8 (37 °C); glucose: 120 mmol/L; EDTA: 2.46 mmol/L; creatine phosphate: 184 mmol/L; 4 monoclonal anti-CK-M antibodies (mouse), inhibiting capacity: > 99.6 % up to 66.8 µkat/L (4000 U/L) (37 °C) CK-M subunit; preservative; stabilizers; additive.

*CAPSO: 3-(cyclohexylamino)-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid

Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.

Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines. Safety data sheet available for professional user on request.

This kit contains components classified as follows in accordance with the Regulation (EC) No. 1272/2008:



Danger

H360D May damage the unborn child.

Prevention:

P201 Obtain special instructions before use.

P202 Do not handle until all safety precautions have been read and understood.

P280 Wear protective gloves/ protective clothing/ eye protection/ face protection.

Response:

P308 + P313 IF exposed or concerned: Get medical advice/attention.

Storage:

P405 Store locked up.

Disposal:

P501 Dispose of contents/container to an approved waste disposal plant.

Product safety labeling primarily follows EU GHS guidance.

Contact phone: all countries: +49-621-7590

Reagent handling

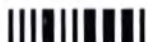
Ready for use

Storage and stability

CKMB

Shelf life at 2-8 °C:

See expiration date on reagent



CKMB

Creatine Kinase-MB

cobas®

On-board in use and refrigerated on the analyzer:

4 weeks

NaCl Diluent 9 %

Shelf life at 2-8 °C:

See expiration date on reagent

On-board in use and refrigerated on the analyzer:

4 weeks

Specimen collection and preparation

For specimen collection and preparation only use suitable tubes or collection containers.

Only the specimens listed below were tested and found acceptable. Serum: Nonhemolyzed serum is the specimen of choice and also recommended by IFCC.

Plasma: Li-heparin, K₂, K₃-EDTA plasma.

Li-heparin in the usual concentration does not interfere with the test, but IFCC warns against its use.⁵

The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay.

Stability in serum:⁷

8 hours at 20-24 °C

8 days at 2-8 °C

4 weeks at -20 °C

Stability in heparin plasma:⁷

8 hours at 20-24 °C

5 days at 2-8 °C

8 days at -20 °C

Stability in EDTA plasma:⁸

2 days at 20-25 °C

7 days at 4-8 °C

1 year at -20 °C

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

See "Order information" section

General laboratory equipment

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

The performance of applications not validated by Roche is not warranted and must be defined by the user.

Application for serum and plasma

cobas c 111 test definition

Measuring mode	Absorbance
Abs. calculation mode	Kinetic
Reaction direction	Increase
Wavelength A/B	340/552 nm
Calc. first/last	27-38
Unit	U/L (μkat/L)
Reaction mode	R1-S-SR

Pipetting parameters

R1	100 μL	-
Sample	5 μL	-
SR	20 μL	-
Total volume	125 μL	

Diluent (H₂O)

Calibration

Calibrator C.f.a.s. CK-MB
Deionized water is used automatically by the instrument as the zero calibrator.

Calibration mode

Linear regression

Calibration interval

Each lot and as required following quality control procedures

Traceability: This method has been standardized against the IFCC Method for Creatine Kinase⁶ with addition of antibodies.

Quality control

For quality control, use control materials as listed in the "Order information" section. In addition, other suitable control material can be used.

The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements. Values obtained should fall within the defined limits. Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the defined limits.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

The cobas c 111 analyzer automatically calculates the analyte activity of each sample.

Conversion factor:

U/L x 0.0167 = μkat/L

Limitations - interference

The total CK activity of the specimen should be determined prior to performing the CK-MB assay. The amount of anti-human CK-M subunit antibody in the CK-MB reagent is sufficient for the complete inhibition of up to 4000 U/L CK-M activity. If the total CK activity exceeds 4000 U/L, the specimen requires dilution because complete inhibition of the CK-M subunit is no longer assured. In patients with a disposition to macro-CK formation, implausibly high CK-MB values may be measured in relation to the total CK, since the macroforms mainly consist of CK-B subunits. As these patients have generally not suffered a myocardial infarction, additional diagnostic measures are necessary.⁹

Criterion: Recovery within ± 10 % of initial value at a creatine kinase-MB activity of ≥ 25 U/L (≥ 0.42 μkat/L).

Icterus:¹⁰ No significant interference up to an I index of 60 for conjugated and 20 for unconjugated bilirubin (approximate conjugated bilirubin concentration: 1026 μmol/L or 60 mg/dL and approximate unconjugated bilirubin concentration: 342 μmol/L or 20 mg/dL).

Hemolysis:¹⁰ No significant interference up to an H index of 20 (approximate hemoglobin concentration: 12.4 μmol/L or 20 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):¹⁰ No significant interference up to an L index of 500. There is poor correlation between the L index (corresponds to turbidity) and triglycerides concentration. Choose diluted sample treatment for automatic rerun.

Adenylate kinase: Adenylate kinase (AK) may cause positive interference. Sources of AK in the blood are erythrocytes, muscle, and liver. In order to reduce AK interference to a minimum, AMP and Ap₅A are included in the reagent. The AMP/Ap₅A mixture causes 97 % inhibition of the AK from erythrocytes and muscle, and 95 % inhibition of the AK from liver.⁴ The slight residual AK activity does not influence the assay of total CK, but may affect the low CK-MB activities.

Drugs: No interference was found at therapeutic concentrations using common drug panels.^{11,12}



Exceptions: Cyanokit (hydroxocobalamin), Cefoxitin, Sulfasalazine and Sulfapyridine at therapeutic concentrations interfere with the test.

In very rare cases, gammopathy, in particular type IgM (Waldenström's macroglobulinemia), may cause unreliable results.¹³

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

ACTION REQUIRED

Special Wash Programming: The use of special wash steps is mandatory when certain test combinations are run together on the **cobas c 111** analyzer. For information about test combinations requiring special wash steps, please refer to the latest version of the carry over evasion list found with the CLEAN Method Sheet and the operator's manual for further instructions.

Where required, special wash/carry-over evasion programming must be implemented prior to reporting results with this test.

Limits and ranges

Measuring range

3-2000 U/L (0.05-33.4 µkat/L)

Determine samples having higher activities via the rerun function. Dilution of samples via the rerun function is a 1:3 dilution. Results from samples diluted by the rerun function are automatically multiplied by a factor of 3.

Lower limits of measurement

Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation

Limit of Blank = 3 U/L (0.05 µkat/L)

Limit of Detection = 3 U/L (0.05 µkat/L)

Limit of Quantitation = 5 U/L (0.08 µkat/L)

The Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

The Limit of Blank is the 95th percentile value from $n \geq 60$ measurements of analyte-free samples over several independent series. The Limit of Blank corresponds to the concentration below which analyte-free samples are found with a probability of 95 %.

The Limit of Detection is determined based on the limit of blank and the standard deviation of low concentration samples. The Limit of Detection corresponds to the lowest analyte concentration which can be detected (value above the limit of blank with a probability of 95 %).

The Limit of Quantitation is the lowest analyte concentration that can be reproducibly measured with a precision of 20 % CV. It has been determined using low concentration creatine kinase-MB samples.

Expected values

Reference intervals strongly depend on the patient group regarded and the specific clinical situation.

For healthy people: Reference range (37 °C) according to Klein et al.¹⁴ and consensus values:¹⁵

< 25 U/L (< 0.418 µkat/L)

For myocardial infarction diagnosis using the combination CK and CK-MB (activity), and representing a CK consensus value based on long-term experience:^{15,16}

1. CK_{men} > 190 U/L (3.17 µkat/L)

CK_{women} > 167 U/L (2.79 µkat/L)

2. CK-MB > 24 U/L (0.40 µkat/L)

3. The CK-MB activity accounts for 6-25 % of the total CK activity.

When myocardial infarction is suspected the diagnostic strategy proposals in the consensus document of European and American cardiologists should in general be followed.¹⁷

If despite the suspicion of myocardial infarction the values found remain below the stated limits, a fresh infarction may be involved. In such cases the determinations should be repeated after 4 hours.

Maximum diagnostic efficiency of the CK-MB determination will be obtained when a sequential sampling protocol is used and consideration is given to the time pattern of activity over a 6 to 48 hour period. When only CK-MB

activity is used, the diagnostic efficiency will be lower and will vary with the sampling time.^{1,9}

Each laboratory should investigate the transferability of the expected values to its own patient population and if necessary determine its own reference ranges.

Specific performance data

Representative performance data on the **cobas c 111** analyzer are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Repeatability and intermediate precision were determined using human samples and controls in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP5 requirements (2 aliquots per run, 2 runs per day, 21 days). The following results were obtained:

Repeatability	Mean U/L (µkat/L)	SD U/L (µkat/L)	CV %
Human serum 1	23.1 (0.39)	0.5 (0.01)	2.2
Human serum 2	107 (1.79)	1.3 (0.02)	1.2
Human serum 3	274 (4.58)	2.3 (0.04)	0.9
Human serum 4	926 (15.5)	8.9 (0.15)	1.0
Human serum 5	1734 (29.0)	14 (0.23)	0.8
PCCC Multi 1*	40.9 (0.68)	0.8 (0.01)	1.9
PCCC Multi 2	92.3 (1.54)	1.1 (0.02)	1.2

Intermediate precision	Mean U/L (µkat/L)	SD U/L (µkat/L)	CV %
Human serum 1	23.1 (0.39)	0.6 (0.01)	2.5
Human serum 2	107 (1.79)	2.3 (0.04)	2.1
Human serum 3	274 (4.58)	5.4 (0.09)	2.0
Human serum 4	926 (15.5)	20 (0.33)	2.2
Human serum 5	1734 (29.0)	35 (0.58)	2.0
PCCC Multi 1	40.9 (0.68)	0.9 (0.02)	2.2
PCCC Multi 2	92.3 (1.54)	1.1 (0.02)	1.2

*PCCC = PreciControl ClinChem

Method comparison

Creatine kinase-MB values for human serum and plasma samples obtained on a Roche/Hitachi **cobas c 111** analyzer (y) were compared with those determined using the corresponding reagent on a COBAS INTEGRA 400 plus analyzer (x).

Sample size (n) = 52

Passing/Bablok¹⁸

$y = 0.988x - 1.54$ U/L

$r = 0.962$

Linear regression

$y = 0.989x - 1.33$ U/L

$r = 1.000$

The sample activities were between 8.3 and 1988 U/L (0.14 and 33.2 µkat/L).

References

- Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF. Enzymes. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1987;346-421.
- Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. Clin Chem 1980;26:1241-1250.
- Würzburg U, Hennrich N, Lang H, et al. Determination of creatine kinase-MB in serum using inhibiting antibodies. Klin Wschr 1976;54(8):357-360.



- 4 Bergmeyer HU, Breuer H, Büttner H, et al. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie. Standard-Methode zur Bestimmung der Aktivität der Creatin-Kinase. J Clin Chem Clin Biochem 1977;15:249-254.
- 5 Hørdér M, Elser RC, Gerhardt W, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Provisional recommendation IFCC method for creatine kinase Appendix A. J Int Fed Clin Chem 1990;2:26-35.
- 6 Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase. Clin Chem Lab Med 2002;40(6):635-642.
- 7 Braun S, Rösenthaler F, Jarausch J, et al. Analyte Stability of CK-MB Activity and cTnT in ICU Patient Serum and Heparin Plasma. Poster presented at Medica 2004, Düsseldorf. (Roche Diagnostics GmbH No. 04587979990).
- 8 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- 9 Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical Characterization, Clinical Significance, and Laboratory Detection. Clin Chem 1989;35:2261-2270.
- 10 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 11 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 12 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 13 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 14 Klein G, Berger A, Bertholf R, et al. Abstract: Multicenter Evaluation of Liquid Reagents for CK, CK-MB and LDH with Determination of Reference Intervals on Hitachi Systems. Clin Chem 2001;47:Suppl. A30.
- 15 Thomas L, Müller M, Schumann G, et al. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on enzymes in serum. J Lab Med 2005; 29(5):301-308.
- 16 Stein W. Strategie der klinischen-chemischen Diagnostik des frischen Myokardinfarktes. Med Welt 1985;36:572-577.
- 17 Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-1513.
- 18 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

A point (period/stop) is always used in this Method Sheet as the decimal separator to mark the border between the integral and the fractional parts of a decimal numeral. Separators for thousands are not used.

Symbols

Roche Diagnostics uses the following symbols and signs in addition to those listed in the ISO 15223-1 standard:

	Contents of kit
	Volume after reconstitution or mixing
	Global Trade Item Number

COBAS, COBAS C, PRECICONTROL, PRECINORM and PRECIPATH are trademarks of Roche.

All other product names and trademarks are the property of their respective owners.

Additions, deletions or changes are indicated by a change bar in the margin.

© 2016, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



REF	CONTENT	Анализатор(-ы), на котором(-ых) можно использовать набор(-ы)
07442050 190	Creatine Kinase-MB (2 x 50 тестов)	cobas c 111
11447394 216	Calibrator f.a.s. CK-MB (3 x 1 мл) Код 402	
11447378 122	Precinorm CK-MB (4 x 3 мл) Код 320	
04358210 190	Precipath CK-MB (4 x 3 мл) Код 356	
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 мл) Код 391	
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 мл) Код 391	
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 мл) Код 392	
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 мл) Код 392	
04774230 190	NaCl Diluent 9 % (4 x 12 мл) Код 951	

Английский**Системная информация**
CKMB2: ACN 546**Назначение**

Тест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения каталитической активности субъединицы креатинкиназы MB (КК-MB) в сыворотке и плазме крови человека на системе cobas c 111.

Теоретическое обоснование

Креатинкиназа (КК) представлена тремя изоферментами, представляющими собой димеры, которые состоят из двух типов мономерных субъединиц. Изоферменты содержат все три комбинации мономеров М (полученные из скелетных мышц) и В (полученные из головного мозга), которые обозначаются ММ, МВ и ВВ.¹ КК содержится во многих органах, однако распределение изоферментов в разных органах различается. В скелетных мышцах содержится очень много изофермента ММ, а в головном мозге, желудке, кишечнике, мочевом пузыре и легких содержится в основном изофермент ВВ. Заметное количество изофермента МВ (от 15 до 20 %) было обнаружено только в миокарде. Поэтому общая активность КК в сыворотке крови повышается при развитии ряда заболеваний. Такая недостаточная специфичность фермента ограничивает его диагностическую значимость. Тем не менее, из-за значительных различий в содержании изоферментов КК в разных органах КК стала одним из самых полезных ферментов для диагностики острого инфаркта миокарда. Поскольку КК-MB присутствует только в миокарде, появление этого изофермента в сыворотке крови свидетельствует о повреждении миокарда. Серийное измерение изоферментов КК наиболее часто применяют в клинических лабораториях именно для подтверждения диагноза при подозрении на инфаркт миокарда.^{1,2}

После иммунного ингибирования антителами к субъединице КК-M³ активность КК-В оценивают с помощью стандартизированного метода определения КК с использованием НАС для активации фермента согласно рекомендациям Немецкого общества клинической химии (German Society for Clinical Chemistry, DGKC)³ и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical

Chemistry, IFCC),^{3,6} опубликованным в 1977 году и 2002 году соответственно. Данный тест соответствует рекомендациям Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Немецкого общества клинической химии (DGKC), но был оптимизирован для улучшения технических характеристик и стабильности.

Принцип метода
Иммунный УФ-тест

- Образец и добавление R1 (буфер/ферменты/кофермент)
 - Добавление R2 (буфер/субстрат/антитело) и начало реакции.
- КК-MB человека состоит из двух субъединиц, КК-M и КК-B, каждая из которых имеет активный центр. Антитела, специфичные к КК-M, ингибируют каталитическую активность субъединиц КК-M в образце до 99,6 %, не оказывая влияния на субъединицы КК-B. Сохраняющаяся активность КК-B, которая соответствует половине активности КК-MB, определяют методом измерения общей активности КК. Поскольку изофермент КК-BB редко обнаруживается в сыворотке крови, а каталитическая активность субъединиц КК-M и КК-B практически одинаковая, каталитическую активность изофермента КК-MB можно рассчитать по измеренной активности КК-B, умножив полученный результат на 2.

Реагенты — рабочие растворы

- R1** Имидазольный буфер: 123 ммоль/л, pH 6.5 (37 °C); ЭДТА: 2.46 ммоль/л; Mg²⁺: 12.3 ммоль/л; АДФ: 2.46 ммоль/л; АМФ: 6.14 ммоль/л; диаденозин пентафосфат: 19 мкмоль/л; НАДФ (дрожжи): 2.46 ммоль/л; N-ацетилцистеин: 24.6 ммоль/л; ГК (дрожжи): ≥ 36.7 мккат/л; Г6Ф-ДГ (E. coli): ≥ 23.4 мккат/л; консервант; стабилизаторы; добавки.
- SR** CAPSO® буфер: 20 ммоль/л, pH 8.8 (37 °C); глюкоза: 120 ммоль/л; ЭДТА: 2.46 ммоль/л; креатинфосфат: 184 ммоль/л; 4 моноклональных антитела к КК-M (мышечных), ингибирующая способность: > 99.6 % при активности субъединицы КК-M до 66.8 мккат/л (4000 Е/л) (37 °C); консервант; стабилизаторы; добавка.



*CAPSO: 3-(циклогексилкарбонил)-2-гидроксипропансульфоновая кислота

Меры предосторожности и предупреждения
Для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

**Опасность**

H360D Может нанести ущерб еще не родившемуся ребенку.

Меры предосторожности:

- P201 Получить специальные инструкции перед использованием.
- P202 Не прикасаться, пока все правила техники безопасности не будут прочитаны и поняты.
- P280 Использовать защитные перчатки/ защитную одежду/ средства защиты глаз/ средства защиты лица

Ответные действия:

- P308 + В СЛУЧАЕ воздействия или обеспокоенности: обратиться за медицинской консультацией/помощью.

Хранение:

- P405 Хранить под замком.

Меры предосторожности при утилизации:

- P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Приготовление рабочего раствора

Готов к применению

Хранение и стабильность
CKMB

Срок годности при 2-8 °C:

Дату окончания срока
годности см. на
упаковке реагента

Срок хранения вскрытого реагента в
охлаждаемом отделении для реагентов на
борту анализатора:

4 недели

NaCl Diluent 9 %

Срок годности при 2-8 °C:

Дату окончания срока
годности см. на
упаковке реагента

Срок хранения вскрытого реагента в
охлаждаемом отделении для реагентов на
борту анализатора:

4 недели

Сбор и подготовка материала для исследования
Для сбора и подготовки образцов используйте только соответствующие пробирки или контейнеры.

Только образцы, перечисленные ниже, были испытаны и признаны приемлемыми.

Сыворотка: сыворотка без гемолиза является предпочтительным образцом и рекомендована IFCC.

Плазма: Li-гепаринизированная, K₂-, K₃-ЭДТА плазма.

Li-гепарин в обычной концентрации не влияет на результаты теста, но Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) не рекомендует его использование.²

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний.

При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Стабильность в сыворотке:²

8 часов при 20-24 °C

8 дней при 2-8 °C

4 недели при -20 °C

Стабильность в гепаринизированной плазме:²

8 часов при 20-24 °C

5 дней при 2-8 °C

8 дней при -20 °C

Стабильность в ЭДТА плазме:³

2 дня при 20-25 °C

7 дней при 4-8 °C

1 год при -20 °C

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

См. раздел «Информация для заказа».

Общее лабораторное оборудование

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Выполнение методик, не утвержденных компанией Roche, не гарантируется и определяется пользователем.

Аппликация для сыворотки и плазмы

Протокол измерения для cobas c 111

Режим измерения

Абсорбция

Режим расчета абсорбции

Кинетический



Creatine Kinase-MB

Направление реакции	Возрастающая
Длина волны A/B	340/552 нм
Расчет первый/последний	27–38
Единица измерения	Е/л (мккат/л)
Тип реакции	R1-S-SR

Параметры дозирования

		Дилюент (H ₂ O)
R1	100 мкл	-
Образец	5 мкл	-
SR	20 мкл	-
Общий объем	125 мкл	

Калибровка

Калибраторы	C.f.a.s. CK-MB
	В качестве нулевого калибратора на приборе автоматически использует деионизированную воду.
Режим калибровки	Линейная
Частота калибровки	Каждый раз после смены лота реагента и по мере необходимости в соответствии с требованиями процедур контроля качества

Прослеживаемость: данный метод был стандартизирован относительно метода определения креатинкиназы IFCC⁶ с добавлением антител.

Контроль качества

Для контроля качества используйте контрольные материалы, указанные в разделе «Информация для заказа». Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор cobas c 111 автоматически вычисляет активность аналита в каждой пробе.

Коэффициент пересчета: Е/л $\times 0.0167$ = мккат/л

Ограничения — интерференция

Общую активность КК в образце следует определять до проведения теста на КК-MB. Количество антител к субъединице КК-M человека в реагенте КК-MB является достаточным для полного ингибирования КК-M при активности до 4000 Е/л. Если общая активность КК превышает 4000 Е/л, то образец необходимо развести, поскольку в противном случае невозможно гарантировать полное ингибирование субъединицы КК-M. У пациентов с предрасположенностью к формированию макро-КК могут наблюдаться неправдоподобно высокие значения КК-MB по отношению к общей КК, так как макроформы в основном состоят из субъединиц КК-B. Поскольку у таких пациентов инфаркт миокарда, как правило, не

обнаруживается, необходимо использовать дополнительные диагностические методы.²

Критерий: степень извлечения в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения при активности креатинкиназы-MB ≥ 25 Е/л (≥ 0.42 мккат/л).

Иктеричность:¹⁰ не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса иктеричности I 60 для конъюгированного билирубина и I 20 для неконъюгированного билирубина (приблизительная концентрация конъюгированного билирубина: 1026 мкмоль/л или 60 мг/дл, приблизительная концентрация неконъюгированного билирубина: 342 мкмоль/л или 20 мг/дл).

Гемолиз:¹⁰ не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса гемолиза H 20 (приблизительная концентрация гемоглобина: 12.4 мкмоль/л или 20 мг/дл).

Липемия (Интралипид):¹⁰ не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса липемии L 500. Наблюдается слабая корреляция между значением индекса липемии L (соответствует мутности) и концентрацией триглицеридов. Выберите обработку разведенного образца для автоматического повтора.

Аденилаткиназа: аденилаткиназа (АК) может вызывать положительную интерференцию. Источниками появления АК в крови являются эритроциты, мышечная ткань и печень. В целях снижения интерференции со стороны АК до минимума в состав реагента включают АМФ и Ар₂А. Смесь АМФ/Ар₂А приводит к ингибированию 97 % АК из эритроцитов и мышечной ткани и 95 % АК из печени.⁴ Незначительная остаточная активность АК не влияет на определение общей активности КК, но может влиять на низкую активность КК-MB.

Лекарственные вещества: при изучении панелей широко используемых лекарственных веществ какого-либо влияния при терапевтических концентрациях не выявлено.^{11,12}

Исключения: Цианокит (гидрохлорид кобаламина), Цефоксития, Сульфасалазин и Сульфацидрил в терапевтических концентрациях влияют на результаты теста.

В редких случаях гаммапатия типа IgM (болезнь Вальденстрема - макроглобулинемия), может привести к получению некорректных результатов.¹³

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

НЕОБХОДИМЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Программирование специальной промывки: Если на анализаторах cobas c 111 одновременно выполняется работа с несколькими комбинациями различных тестов, необходимо проводить процедуры специальной промывки. Для получения информации о комбинациях теста, требующих специальных этапов промывки, обратитесь к более поздней версии Списка методов исключения эффекта переноса с инструкцией CLEAN и руководством пользователя для получения дальнейших инструкций.

Если на анализаторах cobas c 111 одновременно выполняется работа с несколькими комбинациями различных тестов, необходимо проводить процедуры специальной промывки. Для получения информации о комбинациях теста, требующих специальных этапов промывки, обратитесь к более поздней версии Списка методов исключения эффекта

переноса с инструкцией CLEAN и руководством пользователя для получения дальнейших инструкций.

При необходимости программирование специальной промывки/исключения эффекта переноса можно выполнить до получения отчета о результатах выполнения теста.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

3-2000 Е/л (0.05-33.4 мккат/л)

Определяйте образцы, имеющие более высокую активность, с использованием функции повтора. Разведение образцов при использовании функции повтора проводится в соотношении 1:3.

Результаты образцов, разведенных при использовании функции повтора, автоматически умножаются на коэффициент 3.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 3 Е/л (0.05 мккат/л)

Предел обнаружения = 3 Е/л (0.05 мккат/л)

Предел количественного определения = 5 Е/л (0.08 мккат/л)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95го процентиля при $n \geq 60$ измерений образцов, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует активности, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены образцы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем активности.

Предел обнаружения соответствует самой низкой активности анализируемого вещества, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой самую низкую активность аналита, которую можно воспроизводимо измерить с суммарной погрешностью 20 %. Он был определен с использованием образцов с низкой активностью КК-МВ.

Ожидаемые значения

Диапазоны референсных значений сильно зависят от исследуемой группы пациентов и конкретной клинической ситуации.

Для здоровых людей: диапазон референсных значений (37 °C) согласно исследованию Klein и соавт.¹⁴ и обобщенные значения:¹⁵

< 25 Е/л (< 0.418 мккат/л)

Для диагностики инфаркта миокарда с использованием комбинации КК и КК-МВ (активность), отражающей обобщенное значение КК, полученное на основе многолетнего опыта.^{13,16}

1. КК_{муж.} > 190 Е/л (3.17 мккат/л)

КК_{жен.} > 167 Е/л (2.79 мккат/л)

2. КК-МВ > 24 Е/л (0.40 мккат/л)

3. Активность КК-МВ составляет 6-25 % от общей активности КК.

В целом, при подозрении на инфаркт миокарда необходимо следовать рекомендованному алгоритму диагностики, представленному в согласованном экспертном заключении европейских и американских кардиологов.¹²

Если, несмотря на подозреваемый инфаркт миокарда, полученные результаты ниже установленных пороговых значений, необходимо учитывать вероятность развивающегося инфаркта миокарда. В этом случае тест необходимо провести повторно через 4 часа.

Диагностическая эффективность определения КК-МВ будет максимальной, если использовать алгоритмы последовательного отбора образцов и анализировать изменение активности в течение 6-48 часов. При однократном измерении активности КК-МВ диагностическая эффективность снижается и зависит от времени отбора образца.¹² Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Типичные технические характеристики теста на анализаторе cobas c 111 представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность измерений были установлены с использованием образцов биоматериалов человека и контрольных материалов в соответствии с требованиями руководства EP5 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (2 аликвоты на постановку, 2 постановки в день, 21 день). Были получены следующие результаты:

Повторяемость	Среднее значение Е/л (мккат/л)	Станд. откл. (SD) Е/л (мккат/л)	Кэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	23.1 (0.39)	0.5 (0.01)	2.2
Сыворотка крови человека 2	107 (1.79)	1.3 (0.02)	1.2
Сыворотка крови человека 3	274 (4.58)	2.3 (0.04)	0.9
Сыворотка крови человека 4	926 (15.5)	8.9 (0.15)	1.0
Сыворотка крови человека 5	1734 (29.0)	14 (0.23)	0.8
PCCC Multi 1*	40.9 (0.68)	0.8 (0.01)	1.9
PCCC Multi 2	92.3 (1.54)	1.1 (0.02)	1.2



Внутрилабораторная прецизионность	Среднее значение Е/л (мккат/л)	Станд. откл. (SD) Е/л (мккат/л)	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	23.1 (0.39)	0.6 (0.01)	2.5
Сыворотка крови человека 2	107 (1.79)	2.3 (0.04)	2.1
Сыворотка крови человека 3	274 (4.58)	5.4 (0.09)	2.0
Сыворотка крови человека 4	926 (15.5)	20 (0.33)	2.2
Сыворотка крови человека 5	1734 (29.0)	35 (0.58)	2.0
PCCC Multi 1	40.9 (0.68)	0.9 (0.02)	2.2
PCCC Multi 2	92.3 (1.54)	1.1 (0.02)	1.2

*PCCC = PreciControl ClinChem

Сравнение методов

Значения креатинкиназы-МВ для образцов сыворотки и плазмы крови человека, полученные на анализаторе Roche/Hitachi cobas c 111 (y), были сопоставлены со значениями, определенными с использованием соответствующего реагента на анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (x).

Объем выборки (n) = 52

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁸ Линейная регрессия $y = 0.988x - 1.54 \text{ Е/л}$ $y = 0.989x - 1.33 \text{ Е/л}$ $r = 0.962$ $r = 1.000$

Активность в образцах составляла от 8.3 до 1988 Е/л (от 0.14 до 33.2 мккат/л).

Список литературы

1. Мосс Д.В., Хендерсон А.Р., Качмар Дж.Ф. (Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF). Ферменты. Из: Титц Н.В. (Tietz NW), ред. Основы клинической химии (Fundamentals of Clinical Chemistry), 3-е изд. Филадельфия, штат Пенсильвания: У. Б. Сондерс (WB Saunders) 1987;346-421.
2. Лотт Дж. А., Станг Дж. М. (Lott JA, Stang JM). Ферменты и изоферменты сыворотки в диагностике и дифференциальной диагностике ишемии и некроза миокарда. Клиническая химия (Clin Chem) 1980;26:1241-1250.
3. Вюрцбург Ю., Хенрих Н., Ланг Х и соавт. (Würzburg U, Hennrich N, Lang H, et al.) Определение креатинкиназы-МВ в сыворотке с использованием ингибирующих антител. Венский клинический еженедельник (Klin Wschr) 1976;54(8):357-360.
4. Бергмейер Х.У., Бройер Х., Бюттнер Х. и соавт. (Bergmeyer HU, Breuer H, Büttner H, et al.) Рекомендации Немецкого общества клинической химии. Стандартный метод определения активности креатинкиназы. Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1977;15:249-254.
5. Хердер М., Эльзер Р.К., Герхардт В. и соавт. (Herder M, Elser RC, Gerhardt W, et al.) Методы IFCC для измерения каталитической концентрации ферментов. Предварительно рекомендованный метод IFCC для определения креатинкиназы. Приложение А. Журнал Международной федерации клинической химии (J Int Fed Clin Chem) 1990;2:26-35.
6. Шуман Г., Бонора Р., Церинотти Ф. и соавт. (Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al.) Первичная эталонная методика IFCC для измерения концентраций каталитической активности ферментов при 37 °С - Часть 2. Эталонная методика измерения каталитической

концентрации креатинкиназы. Клиническая химия и лабораторная медицина (Clin Chem Lab Med) 2002;40(6):635-642.

7. Браун С., Рёсентхалер Ф., Ярауш Дж. И соавт. (Braun S, Rösenthaller F, Jarausch J, et al.) Аналитическая стабильность активности КК-МВ и сТnТ в сыворотке и гепаринизированной плазме пациентов, находящихся на интенсивной терапии. Стендовый доклад представлен на выставке Medica 2004, Дюссельдорф. (Рош Диагностика ГмбХ (Roche Diagnostics GmbH) No. 04587979990).
8. Использование антикоагулянтов в диагностических лабораторных исследованиях. Публикация ВОЗ WHO/DIL/LAB/99.1 Ред. 2: янв. 2002.
9. Ремали А.Т., Уилдинг П. (Remaley AT, Wilding P.) Макроферменты: биохимическая характеристика, клиническое значение и лабораторное определение. Клиническая химия (Clin Chem) 1989;35:2261-2270.
10. Глик М.Р., Райдер К.В., Джексон С.А. (Glick MR, Ryder KW, Jackson SA.) Графическое сравнение интерференций при применении технических средств клинической химии в диагностике. Клиническая химия (Clin Chem) 1986;32:470-475.
11. Бройер Дж. (Breuer J.) Отчет по симпозиуму «Лекарственные эффекты при использовании методов клинической химии». Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1996;34:385-386.
12. Зонитар О., Шолер А. (Sonntag O, Scholer A.) Лекарственная интерференция в клинической химии: рекомендации по применению лекарственных средств и подбору их концентраций для использования в исследованиях лекарственной интерференции. Анналы клинической биохимии (Ann Clin Biochem) 2001;38:376-385.
13. Баккер А.Дж., Мюкке М. (Bakker AJ, Mücke M.) Интерференция, связанные с гаммопатиями, при выполнении биохимических анализов: механизмы, обнаружение и профилактика. Клиническая химия и лабораторная медицина (Clin Chem Lab Med) 2007;45(9):1240-1243.
14. Клайн Г., Бергер А., Бергкольт Р. и соавт. (Klein G, Berger A, Bertholf R, et al.) Резюме: Многоцентровая оценка жидких реагентов для КК, КК-МВ и ЛДГ с определением эталонных интервалов на системах Hitachi. Клиническая химия (Clin Chem) 2001;47:Suppl. A30.
15. Томас Л., Мюллер М., Шуман Г. и соавт. (Thomas L, Müller M, Schumann G, et al.) Консенсус между Немецким объединенным обществом клинической химии и лабораторной медицины (DGKL) и Ассоциацией диагностической индустрии (VDGH) в отношении промежуточных референсных интервалов для сывороточных ферментов. Журнал лабораторной медицины (J Lab Med) 2005; 29(5):301-308.
16. Штайн В. (Stein W.) Стратегия клинико-химической диагностики недавно перенесенного инфаркта миокарда. Медицинский мир (Med Welt) 1985;36:572-577.
17. Новое определение инфаркта миокарда – согласованное заключение Объединенного комитета Европейского общества кардиологов / Американского колледжа кардиологов по новому определению инфаркта миокарда. Европейский журнал по кардиологии (Eur Heart J) 2000;21:1502-1513.
18. Баблок В., Пассинг Н., Бендер Р. и соавт. (Bablok W, Passing H, Bender R, et al.) Общий регрессионный метод для процедурной трансформации. Применение методов линейной регрессии в сравнительных исследованиях методов, используемых в клинической химии, Часть III. Журнал клинической химии и клинической биохимии (J Clin Chem Clin Biochem) 1988 ноябрь;26(11):783-790.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки:

CONTENT

Содержимое набора



Объем после разведения или смешивания

GTIN

Глобальный номер предмета торговли (GTIN)

COBAS, COBAS C, PRECICONTROL, PRECINORM и PRECIPATH являются торговыми марками компании Roche.

CKMB

Creatine Kinase-MB

cobas[®]
Enzymes

Все остальные названия продукции и торговые марки являются
собственностью их соответствующих владельцев.

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе
изменений в полях.

© 2016, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116,

D-68305 Mannheim

www.roche.com





07531435001 V1.2

СКМВ

Креатинкиназа-MB

cobas®**Приложение 1** (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Показания**

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения каталитической активности субъединицы креатинкиназы MB (КК-MB) в сыворотке и плазме крови человека на системе cobas c 111.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант.

Требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант, прошедшие обучение работе на соответствующих системах.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность для исследования сыворотки/плазмы крови составляет не более 3 Е/л (0,05 мккат/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности для сыворотки/плазмы в диапазоне концентраций > 25 Е/л (0,4175 мккат/л) в пределах 5%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации результатов определения аналита в одном и том же образце (для сыворотки/плазмы) не более 3 %

Точность

Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными наборами (для сыворотки/плазмы) не более 5%.

Срок годности

Срок годности при 2-8 °С: См. срок годности на упаковке реагента (Максимальный срок годности 12 месяцев с даты изготовления).

Срок хранения вскрытого реагента в холодильнике на борту анализатора: 4 недели

Комплект поставки

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-MB) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

2. Реагенты во флаконах (СКМВ/ Creatine Kinase-MB cobas c 111), в составе:

1. Реагент R1 во флаконе, 2 шт.
2. Реагент SR во флаконе, 2 шт.
3. Инструкция по применению.

Упаковка**Параметры флакона:**

Первичная упаковка: флакон

Материал: крышка – полипропилен, флакон – полиэтилен.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из контейнеров: аспирация

Флакон 13,9 мл (R1), 2 шт.:

Вес: 30 г ± 10%,

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 23 см³ ± 10%,

Размеры (высота/длина/ширина): 103 мм ± 10% / 20 мм ± 10% / 18 мм ± 10%,

Толщина стенки флакона: 0,5 мм ± 10%

Флакон 5,7 мл (SR), 2 шт.:

Вес: 30 г ± 10%,

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 23 см³ ± 10%,

Размеры (высота/длина/ширина): 103 мм ± 10% / 20 мм ± 10% / 18 мм ± 10%,

Толщина стенки флакона: 0,5 мм ± 10%

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 90 мм ± 10% x 50 мм ± 10% x 120 мм ± 10%.

Вес: 116 г ± 10%.

Реагенты упакованы герметично. Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки и хранения.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Содержит достаточно для испытаний		Температурные ограничения
	Опасность для здоровья		Реагент
	Глобальный номер предмета торговли (GTIN)		Способ хранения
	QR-код		Дата производства

Маркировка картонной коробки

1. Название
2. Наименование аналитической системы cobas c 111
3. Каталожный номер (REF)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Состав



cobas®

7. Обозначение: Салерит достаточен для и - тестов (2 x 50)
8. Обозначение: только для использования in-vitro
9. CE-маркировка
10. Температура хранения
11. Срок годности
12. Номер лота
13. Глобальный номер продукта торговли (GTIN)
14. Обозначение: Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную документацию по применению
15. Кодовое обозначение опасности в соответствии с классификацией GHS: H360D, P201, P202, P280, P308+P313, P405, P501
16. Обозначение: Опасность для здоровья
17. Производственный код
18. Штрих-код
19. Логотип производителя
20. QK- код
21. Дата производства

1. Название
2. Каталогный номер
3. Объем
4. Обозначение: реагент
5. Обозначение: только для использования in-vitro
6. Температура хранения
7. Цифровое обозначение (1 или 2)
8. Срок годности
9. Номер лота
10. R1 - Обозначение реагента
11. SR - Обозначение реагента
12. Кодовое обозначение опасности в соответствии с классификацией GHS: H360D
13. Обозначение: Опасность для здоровья
14. Производственный код
15. Логотип производителя

Реагенты для селективного определения каталитической активности ионизированного изофермента протениназы (КК-МВ) в сыворотке и плазме крови на анализаторах в модуле биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант выполнения

2. Реагент из флашка (СКМВ/Средств Кислот-МВ соев с 111), в составе:
 1. Реагент R1 из флашка, 2 шт.
 2. Реагент R2 из флашка, 2 шт.
 3. Индикатор из флашка.

Регистрационное удостоверение № P3H 2018/7461 от

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на этикетке

Ностер логт сал, на унахонна

Продукты: «Koch Diagnostics GmbH» ("Koch
Диагностикс ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim,
Germany, Германия

Используйте препарат только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель, представитель на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Фон Диамондс Рус» (ООО «Фон Диамондс Рус»), 107031, Москва, Трудовая площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.renovation.di@roche.com

KET. nomor 07442050190

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов некорректного обращения или повреждений немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Loche Diagnostics GmbH» ("Роль Диагностикс ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температурный режим транспортировки 2-8°C.

Идишное поставляется поперечным. Не подлежит
историческому использованию и/или стерилизации

Медицинское задание при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реактанты с истекшим сроком годности, а также отходы использованных реактивов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или общегосударственными нормативными требованиями.

Правильное утихомирение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковки продукции «Roche Diagnostics GmbH» (Том Диагностикс ГмбХ) разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципальных пунктах.

Утилизация изданных с истекающим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами являются оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у
производителя / уполномоченного представителя
производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с



07531435001 V1.2

СКМБ

Креатининаза-МВ

cobas®**Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**

протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

регистрационное удостоверение № ФСЗ
2007/00477.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что реагенты в кассете соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

***Примечание:**

cobas c 111: Анализатор биохимический моделей
Cobas c 111, Cobas c 111 ISE, с принадлежностями,
производства Roche Diagnostics GmbH, Германия,

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 28 января 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

07531435001V1.0

СКМВ

Creatine Kinase-MB

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-MB) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

2. Реагенты во флаконах (СКМВ/ Creatine Kinase-MB cobas c 111).

производства «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 27 января 2022 года

от имени

[подпись]

Д-р. Сусанна Майер (Dr. Susanne Meyer)

Специалист нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

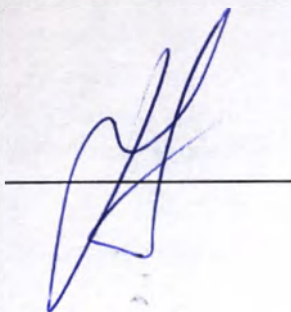
«Рош Диагностикас ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdä); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шнейкер (Dr. Thomas Schneckner)

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого февраля две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 10 - 1604

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



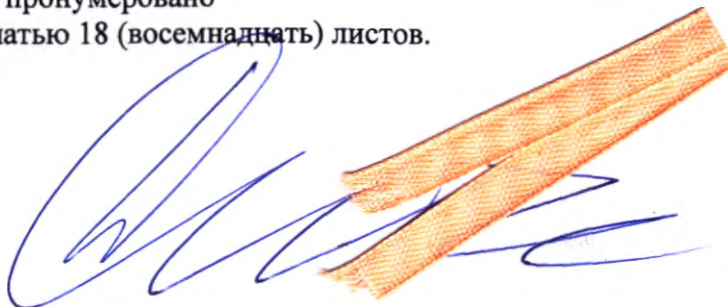
[Handwritten signature in blue ink]

Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 18 (восемнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко





SEELER & DR.FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 28. JAN. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ****(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардального изофермента креатинкиназы (КК-МВ) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

3. Реагенты в кассете (CKMB/Creatine Kinase-MB cobas c systems).

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim,
Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 27 January 2022

i.v.

Dr. Susanne Meyer
Referee Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3982 - Geschäftsführung: Claus Haberda; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

REF	CONTENT	Анализатор(-ы), на котором(-ых) можно использовать кассету(-ы) cobas c rack
08057486190	Creatine Kinase-MB (150 тестов)	Код системы 2043 001 cobas c 303, cobas c 503
11447394216	Calibrator f.a.s. KK-MB (3 x 1 мл)	Код 20402
05117003190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 мл)	Код 20391
05947626190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 мл)	Код 20391
05117216190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 мл)	Код 20392
05947774190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 мл)	Код 20392
08063494190	Diluent NaCl 9 % (123 мл)	Код системы 2906 001

Русский

Системная информация

СКМВ2: ACN 20430

Назначение

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения каталитической активности субъединицы креатинкиназы MB (KK-MB) в сыворотке и плазме крови человека на системах Roche/Hitachi cobas c.

Теоретическое обоснование

Креатинкиназа (КК) представлена тремя изоферментами, представляющими собой димеры, которые состоят из двух типов мономеров субъединиц. Изоферменты содержат все три комбинации мономеров М (полученные из скелетных мышц) и В (полученные из головного мозга), которые обозначаются ММ, МВ и ВВ.¹

КК содержится во многих органах, однако распределение изоферментов в разных органах различается. В скелетных мышцах содержится очень много изофермента ММ, а в головном мозге, желудке, кишечнике, мочевом пузыре и легких содержится в основном изофермент ВВ. Заметное количество изофермента МВ (от 15 до 20 %) было обнаружено только в миокарде. Поэтому общая активность КК в сыворотке крови повышается при развитии ряда заболеваний. Такая недостаточная специфичность фермента ограничивает его диагностическую значимость. Тем не менее, из-за значительных различий в содержании изоферментов КК в разных органах КК стала одним из самых полезных ферментов для диагностики острого инфаркта миокарда. Поскольку КК-МВ присутствует только в миокарде, появление этого изофермента в сыворотке крови свидетельствует о повреждении миокарда. Серийное измерение изоферментов КК наиболее часто применяют в лабораториях больниц именно для подтверждения диагноза при подозрении на инфаркт миокарда.^{1,2}

После иммунного ингибирования антителами к субъединице КК-М³ активность КК-В оценивают с помощью стандартизированного метода определения КК с использованием НАС для активации фермента согласно рекомендациям Немецкого общества клинической химии (German Society for Clinical Chemistry, DGKC)⁴ и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC),^{5,6} опубликованным в 1977 году и 2002 году соответственно. Данный тест соответствует рекомендациям Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Немецкого общества клинической химии (DGKC), но был оптимизирован для улучшения технических характеристик и стабильности.

Принцип метода

Иммуноанализ УФ-тест

- Образец и добавление R1 (буфер/ферменты/кофермент)
 - Добавление R2 (буфер/субстрат/антитела) и начало реакции.
- КК-МВ человека состоит из двух субъединиц, КК-М и КК-В, каждая из которых имеет активный центр. Антитела, специфичные к КК-М, ингибируют каталитическую активность субъединиц КК-М в образце до 99.6 %, не оказывая влияния на субъединицы КК-В. Сохраняющуюся активность КК-В, которая соответствует половине активности КК-МВ, определяют методом измерения общей активности КК. Поскольку изофермент КК-ВВ редко обнаруживается в сыворотке крови, а каталитическая активность субъединиц КК-М и КК-В практически

одинаковая, каталитическую активность изофермента КК-МВ можно рассчитать по измеренной активности КК-В, умножив полученный результат на 2.

Реагенты — рабочие растворы

- R1** Имидазольный буфер: 123 ммоль/л, pH 6.5 (37 °C); ЭДТА: 2.46 ммоль/л; Mg²⁺: 12.3 ммоль/л; АДФ: 2.46 ммоль/л; АМФ: 6.14 ммоль/л; диаденозин пентафосфат: 19 мкмоль/л; НАДФ (дрожжи): 2.46 ммоль/л; N-ацетилцистеин: 24.6 ммоль/л; ГК (дрожжи): ≥ 36.7 мккат/л; Г6Ф-ДГ (E. coli): ≥ 23.4 мккат/л; консервант; стабилизаторы; добавки.
- R2** CAPSO* буфер: 20 ммоль/л, pH 8.8 (37 °C); глюкоза: 120 ммоль/л; ЭДТА: 2.46 ммоль/л; креатинфосфат: 184 ммоль/л; 4 моноклональных антитела к КК-М (мышинных), ингибирующая способность: > 99.6 % при активности субъединицы КК-М до 66.8 мккат/л (4000 Е/л) (37 °C); консервант; стабилизаторы; добавка.

*CAPSO: 3-(циклогексилметил)-2-гидроксипропансульфоновая кислота

R1 находится в положении В, а R2 находится в положении С.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.
Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.
Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Опасность

H360D Может нанести ущерб еще неродившемуся ребенку.

Меры предосторожности:

- P201** Получить специальные инструкции перед использованием.
- P202** Не прикасаться, пока все правила техники безопасности не будут прочитаны и поняты.
- P280** Использовать защитные перчатки / защитную одежду / средства защиты глаз / лица.

Ответные действия:

P308 + P313 В СЛУЧАЕ воздействия или обеспокоенности:
обратиться за медицинской консультацией/помощью.

Хранение:

P405 Хранить под замком.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на
соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

Приготовление рабочего раствора

Готов к применению

Хранение и стабильность

Срок годности при 2-8 °C: Дату окончания срока
годности см. на этикетке
кассеты **cobas c rack**.

Срок хранения вскрытого реагента в
охлаждаемом отделении для реагентов
на борту анализатора: 8 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

Для сбора и подготовки образцов используйте только соответствующие
пробирки или контейнеры.

Только образцы, перечисленные ниже, были испытаны и признаны
приемлемыми.

Сыворотка: сыворотка без гемолиза является предпочтительным
образцом и рекомендована IFCC.

Плазма: Li-гепаринизированная, K₂, K₃-ЭДТА плазма.

Li-гепарин в обычной концентрации не влияет на проведение теста, но
Международная федерация клинической химии и лабораторной
медицины (IFCC) не рекомендует его использование.⁵

Указанные типы образцов были протестированы с применением
пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на
момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все
возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора
образцов различных производителей могут содержать различные
вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты
испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах
сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед
выполнением исследования.

Подробные сведения о возможных интерференциях образцов смотрите
в разделе ограничений и интерференции.

Стабильность в сыворотке:⁷ 8 часов при 20-24 °C

8 дней при 2-8 °C

4 недели при -20 °C

Стабильность в

гепаринизированной плазме:⁷ 8 часов при 20-24 °C

5 дней при 2-8 °C

8 дней при -20 °C

Стабильность в ЭДТА плазме:⁸ 2 дня при 20-25 °C

7 дней при 4-8 °C

1 год при -20 °C

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

См. раздел «Информация для заказа».

Общее лабораторное оборудование

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте
указаниям настоящей инструкции применительно к используемому
анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором
можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Выполнение методик, не утвержденных компанией Roche, не
гарантируется и определяется пользователем.

Аппликация для сыворотки и плазмы**Протокол измерения**

Отчетное время	10 мин		
Длины волн	546/340 нм		
(вспомогательная/главная)			
Дозирование реагентов		Дилуэнт (H ₂ O)	
R1	79 мкл	–	
R2	16 мкл	–	
Объемы образца	Образец	Разведение образца	
		Образец	Дилуэнт (NaCl)
Нормальный	3.9 мкл	–	–
Уменьшенный	11.7 мкл	10 мкл	80 мкл
Увеличенный	3.9 мкл	–	–

Дополнительная информация о протоколе измерения теста приведена
на экране настройки параметров аппликации соответствующего
анализатора и теста.

Калибровка

Калибраторы	S1: H ₂ O S2: C.f.a.s. СК-MB
Режим калибровки	Линейная
Частота калибровки	Автоматическая полная калибровка - после смены лота реагента Полная калибровка - по мере необходимости, согласно процедурам контроля качества

Калибровочный интервал может быть расширен на основании
приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Прослеживаемость: данный метод был стандартизирован относительно
метода определения креатинкиназы IFCC⁶ с добавлением антител.

Контроль качества

Для контроля качества используйте контрольные материалы,
указанные в разделе «Информация для заказа». Также можно
использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные интервалы и пределы должны быть адаптированы в
соответствии с индивидуальными требованиями каждой лаборатории.
Рекомендуется выполнять контроль качества всегда после калибровки
лота, а затем не реже, чем каждые 8 недель. Полученные значения
должны находиться в установленных пределах. Каждая лаборатория
должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие
меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные
акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Системы **cobas c** автоматически рассчитывают активность аналита в
каждом образце в единицах измерения Е/л (мккат/л).

Коэффициенты пересчета: Е/л × 0.0167 = мккат/л

Ограничения — интерференция

Общую активность КК в образце следует определять до проведения
теста на КК-MB. Количество антител к субъединице КК-M человека в
реагенте КК-MB является достаточным для полного ингибирования
КК-M при активности до 4000 Е/л. Если общая активность КК

превышает 4000 Е/л, то образец необходимо развести, поскольку в противном случае невозможно гарантировать полное ингибирование субъединицы КК-М. У пациентов с предрасположенностью к формированию макро-КК могут наблюдаться неправдоподобно высокие значения КК-МВ по отношению к общей КК, так как макроформы в основном состоят из субъединиц КК-В. Поскольку у таких пациентов инфаркт миокарда, как правило, не обнаруживается, необходимо использовать дополнительные диагностические методы.⁹

Критерий: степень извлечения в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения при активности КК-МВ ≥ 25 Е/л.

Иктеричность:¹⁰ Не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса иктеричности 1 60 для конъюгированного билирубина и 1 20 для неконъюгированного билирубина (приблизительная концентрация конъюгированного билирубина: 1026 мкмоль/л или 60 мг/дл, приблизительная концентрация неконъюгированного билирубина: 342 мкмоль/л или 20 мг/дл).

Гемоллиз:¹⁰ Не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса гемоллиза Н 20 (приблизительная концентрация гемоглобина: 12.4 мкмоль/л или 20 мг/дл).

Липемия (Интралипид):¹⁰ Не оказывает значимого влияния на результаты вплоть до значения индекса липемии L 500. Наблюдается слабая корреляция между значением индекса липемии L (соответствует мутности) и концентрацией триглицеридов. Выберите обработку разведенного образца для автоматического повтора.

Аденлаткиназа: аденлаткиназа (АК) может вызывать положительную интерференцию. Источниками появления АК в крови являются эритроциты, мышечная ткань и печень. В целях снижения интерференции со стороны АК до минимума в состав реагента включают АМФ и Ar_5A . Смесь АМФ/ Ar_5A приводит к ингибированию 97 % АК из эритроцитов и мышечной ткани и 95 % АК из печени.⁴ Незначительная остаточная активность АК не влияет на определение общей активности КК, но может влиять на низкую активность КК-МВ.

Лекарственные вещества: при изучении панелей широко используемых лекарственных веществ интерференция при терапевтических концентрациях не выявлена.^{11,12} Исключения: Цианокит (гидроксиокобаламин) и цефокситин в терапевтической концентрации влияют на результаты теста.

В редких случаях гаммапатия типа IgM (болезнь Вальденстрема - макроглобулинемия) может привести к получению некорректных результатов.¹³

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

НЕОБХОДИМЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Программирование специальной промывки: Применение этапов специальной промывки является обязательным, когда определенные комбинации тестов выполняются одновременно на системах cobas c. Все программы специальных промывок, необходимых для предотвращения переноса, доступны через cobas link. Самую последнюю версию списка специальных промывок можно найти в инструкции NaOH/SMS/SCCS. Подробные инструкции приведены в Руководстве оператора.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

3-2000 Е/л (0.05-33.4 мккат/л)

Определяйте образцы, имеющие более высокую активность, с использованием функции повтора. Разведение образцов при использовании функции повтора проводится в соотношении 1:3. Результаты образцов, разведенных при использовании функции повтора, автоматически умножаются на коэффициент 3.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 3 Е/л (0.05 мккат/л)

Предел обнаружения = 3 Е/л (0.05 мккат/л)

Предел количественного определения = 5 Е/л (0.08 мккат/л)

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиля при $n \geq 60$ измерений образцов, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует активности, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены образцы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем активности.

Предел обнаружения соответствует самой низкой активности анализируемого вещества, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой самую низкую активность аналита, которую можно воспроизводимо измерить с суммарной погрешностью 20 %. Он был определен с использованием образцов с низкой активностью КК-МВ.

Ожидаемые значения

Диапазоны референсных значений сильно зависят от исследуемой группы пациентов и конкретной клинической ситуации.

Е/л

Для здоровых людей: диапазон референсных значений (37 °C) согласно исследованию Klein и соавт.¹⁴ и обобщенные значения:¹⁵
< 25 Е/л

Для диагностики инфаркта миокарда с использованием комбинации КК и КК-МВ (активность), отражающей обобщенное значение КК, полученное на основе многолетнего опыта:^{15,16}

1. $KK_{\text{муж.}}$ > 190 Е/л
 $KK_{\text{жен.}}$ > 167 Е/л
2. КК-МВ > 24 Е/л
3. Активность КК-МВ составляет 6-25 % от общей активности КК.

мккат/л

Для здоровых людей: диапазон референсных значений (37 °C) согласно исследованию Klein и соавт.¹⁴ и обобщенные значения:^{15*}
< 0.418 мккат/л

*Рассчитано с использованием коэффициента пересчета единиц

Для диагностики инфаркта миокарда с использованием комбинации КК и КК-МВ (активность), отражающей обобщенное значение КК, полученное на основе многолетнего опыта:^{15,16}

1. $KK_{\text{муж.}}$ > 3.17 мккат/л
 $KK_{\text{жен.}}$ > 2.79 мккат/л
2. КК-МВ > 0.40 мккат/л
3. Активность КК-МВ составляет 6-25 % от общей активности КК.

В целом, при подозрении на инфаркт миокарда необходимо следовать рекомендованному алгоритму диагностики, представленному в согласованном экспертном заключении европейских и американских кардиологов.¹⁷

Если, несмотря на подозреваемый инфаркт миокарда, полученные результаты ниже установленных пороговых значений, необходимо учитывать вероятность развивающегося инфаркта миокарда. В этом случае тест необходимо провести повторно через 4 часа.

Диагностическая эффективность определения КК-МВ будет максимальной, если использовать алгоритм последовательного отбора образцов и анализировать изменение активности в течение 6-48 часов. При однократном измерении активности КК-МВ диагностическая эффективность снижается и зависит от времени отбора образца.^{1,9}

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Типичные технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Эти данные отражают характеристики самой аналитической процедуры.

Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться из-за разнородности материалов образца, изнашивания компонентов анализатора и комбинации реагентов, используемых для работы на анализаторе.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность была определена с использованием биоматериалов человека и контрольных материалов в соответствии с требованиями руководства EP05-A3 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) путем оценки повторяемости измерений ($n = 84$) и внутрилабораторной прецизионности (2 аликвоты на постановку, 2 постановки в день, 21 день). Результаты испытаний повторяемости и внутрилабораторной прецизионности были получены на анализаторе cobas c 503.

Повторяемость	Среднее значение E/л	Станд. откл. (SD) E/л	Коеф. вариации (CV) %
PCCC1 ^{a)}	42.9	0.380	0.9
PCCC2 ^{b)}	96.9	0.365	0.4
Сыворотка крови человека 1	16.0	0.358	2.2
Сыворотка крови человека 2	22.6	0.365	1.6
Сыворотка крови человека 3	190	0.779	0.4
Сыворотка крови человека 4	997	2.61	0.3
Сыворотка крови человека 5	1782	4.80	0.3

Внутрилабораторная прецизионность	Среднее значение E/л	Станд. откл. (SD) E/л	Коеф. вариации (CV) %
PCCC1 ^{a)}	42.9	0.557	1.3
PCCC2 ^{b)}	96.6	0.712	0.7
Сыворотка крови человека 1	15.5	0.507	3.3
Сыворотка крови человека 2	22.3	0.560	2.5
Сыворотка крови человека 3	190	3.24	1.7
Сыворотка крови человека 4	997	11.1	1.1
Сыворотка крови человека 5	1784	28.1	1.6

a) PrediControl ClinChem Multi 1

b) PrediControl ClinChem Multi 2

Сравнение методов

Значения КК-МВ для образцов сыворотки и плазмы крови человека, полученные на анализаторе cobas c 503 (y), были сопоставлены со значениями, определенными с использованием соответствующего реагента на анализаторе cobas c 501 (x).

Объем выборки (n) = 69

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁸ Линейная регрессия

$$y = 1.014x - 1.73 \text{ E/л}$$

$$r = 0.964$$

$$y = 1.013x - 1.24 \text{ E/л}$$

$$r = 1.000$$

Активность в образцах составляла от 4.90 до 1876 E/л.

Значения КК-МВ для образцов сыворотки и плазмы крови человека, полученные на анализаторе cobas c 303 (y), были сопоставлены со значениями, определенными с использованием соответствующего реагента на анализаторе cobas c 501 (x).

Объем выборки (n) = 69

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁸ Линейная регрессия

$$y = 1.015x + 0.202 \text{ E/л}$$

$$r = 0.932$$

$$y = 1.023x + 0.108 \text{ E/л}$$

$$r = 1.000$$

Активность в образцах составляла от 3.50 до 1970 E/л.

Список литературы

- Moss DW, Henderson AR, Kachmar JF. Enzymes. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1987;346-421.
- Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. Clin Chem 1980;26:1241-1250.
- Würzburg U, Hennrich N, Lang H, et al. Determination of creatine kinase-MB in serum using inhibiting antibodies. Klin Wschr 1976;54(8):357-360.
- Bergmeyer HU, Breuer H, Büttner H, et al. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie. Standard-Methode zur Bestimmung der Aktivität der Creatin-Kinase. J Clin Chem Clin Biochem 1977;15:249-254.
- Hörder M, Elser RC, Gerhardt W, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Provisional recommendation IFCC method for creatine kinase Appendix A. J Int Fed Clin Chem 1990;2:26-35.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C – Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase. Clin Chem Lab Med 2002;40(6):635-642.
- Braun S, Röschenbacher F, Jarausch J, et al. Analyte Stability of CK-MB Activity and cTnT in ICU Patient Serum and Heparin Plasma. Poster presented at Medica 2004, Düsseldorf. (Roche Diagnostics GmbH No. 04587979990).
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
- Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical Characterization, Clinical Significance, and Laboratory Detection. Clin Chem 1989;35:2261-2270.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- Klein G, Berger A, Bertholf R, et al. Abstract: Multicenter Evaluation of Liquid Reagents for CK, CK-MB and LDH with Determination of Reference Intervals on Hitachi Systems. Clin Chem 2001;47:Suppl. A30.
- Thomas L, Müller M, Schumann G, et al. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on enzymes in serum. J Lab Med 2005; 29(5):301-308.
- Stein W. Strategie der klinischen-chemischen Diagnostik des frischen Myokardinfarktes. Med Welt 1985;36:572-577.

- 17 Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-1513.
- 18 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

	Содержимое набора
	Объем после разведения или смешивания
	Глобальный номер предмета торговли (GTIN)

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Показания**

Тест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения каталитической активности субъединицы креатинкиназы MB (КК-MB) в сыворотке и плазме крови человека на системах Roche/Hitachi cobas c.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант.

Требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Врач клинико-диагностической лаборатории, лаборант, прошедшие обучение работе на соответствующих системах.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность для исследования сыворотки/плазмы крови составляет не более 3 Е/л (0,05 мккат/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности для сыворотки/плазмы в диапазоне концентраций > 25 Е/л (0,4175 мккат/л) в пределах 5%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации результатов определения аналита в одном и том же образце (для сыворотки/плазмы) не более 3 %

Точность

Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными наборами (для сыворотки/плазмы) не более 5%.

Срок годности

Срок годности при 2-8 °С: Дату окончания срока годности см. на этикетке кассеты cobas c (Максимальный срок годности 12 месяцев с даты изготовления).

Срок хранения вскрытого реагента в охлаждаемом отделении для реагентов на борту анализатора: 8 недель.

Комплект поставки

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-MB) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

3. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB cobas c systems).

Упаковка

Первичная упаковка: кассета

Параметры кассеты:

Материал: кассета - полиэтилен, флакон - полиэтилен, крышка кассеты - полистирол

Вес: 59 г ± 10%

Объем пустой кассеты (максимальная вместимость): 235 мл ± 10%

Размеры (высота/длина/ширина): 82мм ±10% /82мм ±10% /35 мм ±10%

Толщина стенки: 0,5 мм±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Кассета упакована в прозрачный полиэтилен.

Реагенты упакованы герметично.

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки и хранения.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Содержит достаточно для п-испытаний		Температурные ограничения
	Опасность для здоровья		Реагент
	Глобальный номер предмета торговли (GTIN)		Способ хранения
	QR-код		Дата производства

Маркировка кассеты

1. Название
2. Наименование аналитической системы cobas c systems
3. Каталожный номер (REF)
4. Идентификационный номер реагентов в кассете для ПО аналитической системы (System ID)
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Состав
8. Обозначение: Содержит достаточно для п-тестов (150)
9. Обозначение: только для использования *in-vitro*
10. CE-маркировка
11. Температура хранения
12. Срок годности
13. Номер лота
14. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. Обозначение: Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию по применению
16. Кодовые обозначения опасности в соответствии с классификацией GHS: H360D

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

17. Обозначение: Опасность для здоровья
18. Обозначение способа хранения упаковки, указание какая из сторон должна быть сверху
19. Производственный код
20. Штрих-код
21. Логотип производителя
22. QR-код
23. Дата производства

Макет маркировки на русском языке

Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-MB) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения
3. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB cobas c systems).

Регистрационное удостоверение № РЗН 2018/7461 от _____
Срок годности см. на упаковке
Температура хранения см. на упаковке
Номер лота см. на упаковке
Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия
Изделие предназначено только для диагностики in vitro
Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 08057486190

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты с истекшим сроком годности, а также отходы использованных реагентов, должны утилизироваться в

соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что реагенты в кассете соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к **Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:**

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

***Примечание:**

cobas c503: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801)

cobas c303: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas c 303, cobas e 402)

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 28 января 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

0108057486190c503V3.0

СКМВ

Creatine Kinase-MB

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты для количественного определения каталитической активности миокардиального изофермента креатинкиназы (КК-МВ) в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях биохимических Cobas Integra и Roche/Hitachi cobas c, вариант исполнения:

3. Реагенты в кассете (СКМВ/Creatine Kinase-MB Cobas c systems).

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 27 января 2022 года

от имени

[подпись]

Д-р. Сусанна Майер (Dr. Susanne Meyer)

Специалист нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

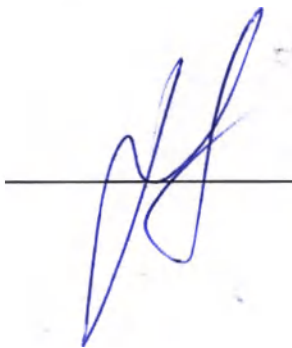
«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать первого февраля две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 10 - 1606

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко

ГРУ



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 10 (десять) листов.

Л.В.Дейнеко