

Е.В. Большова, к.м.н., руководитель отдела детской эндокринной патологии
 ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

G. Freckmann, A. Baumstark, N. Jendrike, E. Zschornack, C. Haug, S. Kocher, J. Tshiananga, F. Heister

Комментарий к рекомендациям FDA и MHRA относительно ограничения использования некоторых глюкометров

В глюкометрах, идентичных по точности, могут применяться тестовые полоски на основе двух разных методов определения уровня глюкозы крови (ГК) – глюкозооксидазного и гексокиназного, на основе фермента глюкозодегидрогеназа-пирролохинолинхинон (GDH-PQQ).

19.07.2007 Агентство по регулированию оборота лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (Medicines and healthcare products Regulatory Agency, MHRA) сообщило, что при использовании глюкометров и полосок Roche Accu-Chek, Glucotrend, Abbott Diabetes Care FreeStyle, в которых применяется GDH-PQQ-метод, возможен риск получения завышенных результатов уровня ГК у пациентов, получающих препараты, которые содержат мальтозу, ксилитозу или галактозу или вещества, которые метаболизируются до этих сахаров. Однако при этом было четко определено, что это предупреждение не касается препаратов для перорального применения.

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США в своем обращении к службам общественного здравоохранения относительно ошибок, которые могут привести к смертельному исходу при использовании технологии определения глюкозы на основе GDH-PQQ (FDA Public Health Notification: Potentially Fatal Errors with GDH-PQQ Glucose Monitoring Technology) от 13 августа 2009 г. указывает на возможность ложнозавышенных показателей уровня ГК при использовании GDH-PQQ-метода только у пациентов, которым проводится инфузионная терапия с применением так называемых интерферирующих препаратов, содержащих мальтозу, ксилитозу или галактозу, которые не подвер-



Е.В. Большова

рекомендуется применение GDH-PQQ-тест-полосок. Это положение относится к препаратам, которые используются при инфузионной терапии в отделениях реанимации, перитонеальном диализе, иммунодефицитных состояниях, неходжкинской лимфоме (табл.).

Таким образом, FDA действительно не рекомендует применение GDH-PQQ-тест-полосок, но только в тех случаях, когда у больного применяется перитонеальный диализ и внутривенное введение интерферирующих препаратов. У детей и подростков такие случаи чрезвычайно редки, но, даже если и возникнет подобная ситуация, врач должен быть ознакомлен с особенностями определения уровня ГК различными методами и применять их в соответствии с клинической ситуацией. В рутинной клинической практике оправдано использование тест-полосок, основанных на гексокиназном, и на глюкозооксидажном методе определения уровня ГК. В нашей практике мы не наблюдали каких-либо значимых искажений результатов определения

| Таблица. Список интерферирующих препаратов, при применении которых FDA не рекомендует использовать GDH-PQQ-тест-полоски | |
|---|--|
| Препарат | Показания к применению |
| Экстранил (Extraneal) (икодекстрин) | Перитонеальный диализ |
| Гамимун Н 5% (Gamimune N 5%), Октагам (Octagam) (человеческие иммуноглобулины для в/в введения) | Иммунодефицит |
| Оренция (Orencia) (абатацепт) | Ревматоидный артрит |
| ВинРо СДФ (WinRho SDF) (антирезусный иммуноглобулин для в/в введения) | Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, конфликт по резус-фактору при переливании крови |
| Тест с D-ксилозой | Тест для выявления мальабсорбции |
| ГепаГам В (HeraGam B) (человеческий иммуноглобулин против вируса гепатита В) | Профилактика развития вирусного гепатита В в случае возможного заражения (контакт с инфицированной кровью, незащищенный половой акт с инфицированным партнером и т.д.) и профилактика рецидива заболевания после трансплантации печени у лиц с положительной реакцией на HBsAg |
| Раствор Адепт (Adept) для профилактики образования спаек во время операций (икодекстрин) | Снижение риска лапароскопических осложнений после гинекологических операций |
| Бексар (BEXXAR) (тозитумомаб и ¹³¹ I-тозитумомаб) | Неходжкинская лимфома |
| Человеческий иммуноглобулин против вируса коровьей оспы | Лечение побочных реакций при вакцинации против оспы |

гаются распаду до глюкозы в кровяном русле и, соответственно, определяются GDH-PQQ-полосками как «дополнительные» сахара (помимо глюкозы).

В период с 1997 по 2009 г. было зафиксировано 13 летальных исходов у пациентов с гипогликемической комой, вызванной введением избыточной дозы инсулина вследствие получения ложнозавышенных результатов показателей уровня ГК. Десять из 13 пациентов получали Экстранил (раствор для перитонеального диализа при почечной недостаточности); 3 пациента – раствор для инфузии, содержащий мальтозу.

FDA определило перечень препаратов, при использовании которых не

уровня ГК при использовании GDH-PQQ-тест-полосок.

Таким образом, наличие широкого выбора систем для определения уровня ГК (глюкометров и тест-полосок) позволяет осуществлять самоконтроль сахарного диабета на должном уровне и, соответственно, использовать адекватную дозу и схему инсулинотерапии в зависимости от особенностей клинического течения заболевания и состояния пациента. И врачу, и пациенту необходимо ориентироваться в используемых в тест-полосках методиках, а также применять глюкометры с высокой степенью точности определения уровня гликемии.

Оценка системной согласно

Некоторые исследования, такие как Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [1] и United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [2], продемонстрировали важность тщательного контроля уровня глюкозы крови (ГК) для пациентов с сахарным диабетом (СД). Самоконтроль уровня ГК (СКГК) позволяет пациентам с СД эффективно контролировать свое заболевание. Клинические преимущества СКГК у пациентов с СД 1 типа широко признаны [3]. Для пациентов с СД 2 типа продолжается постоянное накопление клинических, эпидемиологических и экономических доказательств в пользу СКГК [4-9]. В руководствах Американской диабетической ассоциации (ADA) [10] и Международной диабетической федерации (IDF) [11] рекомендуется использование СКГК как интегрального компонента лечения СД.

Стандарт DIN EN ISO 15197:2003 [12] четко определяет требования к приборам для СКГК, касающиеся работы системы, точности и правильности. Кроме того, он определяет процедуры верификации и проверки данных для людей, которые будут его использовать, то есть пациентов с СД. Минимально допустимые требования по точности системы базируются на медицинских требованиях к контролю уровня глюкозы в крови: 95% и более результатов ГК должны находиться в пределах ± 15 мг/дл от нормы, полученной производителем при концентрации глюкозы < 75 мг/дл, и в пределах $\pm 20\%$ при концентрации глюкозы ≥ 75 мг/дл [12]. В Европе производители приборов для СКГК, чтобы получить право на маркировку CE для своих продуктов, подтверждают соответствие стандарту DIN EN ISO 15197:2003. Производители предоставляют данные относительно точности, требуемые по стандарту, в так называемый уполномоченный комитет. Маркировка CE выдается на основании данных производителя о точности и оценки качества работы производителя.

Материалы и методы

Популяция исследования

В исследовании приняли участие пациенты старше 18 лет с СД 1 и 2 типа, а также лица без СД. Критериями исключения из исследования были: беременность или период лактации, тяжелое острое заболевание, тяжелое хроническое заболевание, при котором участие пациента в исследовании может быть опасным для него.

Критериями прекращения участия в исследовании были: отсутствие письменного информированного согласия, несчастные случаи или неблагоприятные события, мешавшие участию в исследовании.

Для определения точности систем контроля ГК проводили 5 серий тестов, которые длились минимум 10 дней. Для каждой тестируемой системы были привлечены по 100 участников.

Системы контроля ГК

Проводилось сравнение функционирования 27 систем контроля ГК, состоящих из аппарата и тест-полосок для определения ГК (табл. 1).

Сравнительные (референтные) методы

Сравнительные измерения были произведены для всех систем контроля ГК с помощью двух различных методов: глюкозооксидазного и гексокиназного.

Цели исследования

Стандарт ISO 15197 определяет, что концентрации глюкозы в образцах крови должны быть распределены следующим образом: 5% – < 50 мг/дл, 15% – ≥ 50 мг/дл и < 80 мг/дл, 20% – ≥ 80 мг/дл и < 120 мг/дл, 30% – $\geq 120 < 200$ мг/дл, 15% – ≥ 200 мг/дл и < 300 мг/дл, 10% – ≥ 300 мг/дл и < 400 мг/дл и 5% – ≥ 400 мг/дл. Образцы крови распределены на разные категории по концентрации на основании средних величин ГК референтного метода 1. Отклонение между

первым и вторым референтным измерением должно составить ≤ 4 мг/дл при концентрации ГК ≤ 100 мг/дл и $\leq 4\%$ при концентрации ГК > 100 мг/дл. Неизменные образцы цельной крови использовались при концентрации ГК от 50 до 400 мг/дл.

Процедура тестирования

Тестирование производилось в лабораторных условиях с контролируемой температурой помещения ($23 \pm 5^\circ\text{C}$) и влажностью. Тесты проводились клиническим персоналом, ознакомленным с ограничениями систем контроля ГК, их техническими характеристиками, безопасными методами работы и протоколом теста. Для каждой системы контроля ГК использовались два отдельных глюкометра в течение всей процедуры тестирования. Ежедневно перед каждым измерением производились соответствующие контрольные процедуры. Глюкометр заменялся только в случае поломки. Для каждой системы контроля ГК использовалась одна серия тестовых полосок. Тестовые полоски брали минимум из 7 различных упаковок или коробок (3 упаковки со 150 отдельно упакованными полосками для Optium Xceed (F), и коробки меняли примерно после 10 субъектов исследования. Измерения производили как минимум 10 дней. Две различные системы контроля ГК тестировали параллельно.

Статистический анализ

Данные исключались из статистического анализа, если произошла ошибка при работе с образцом, не было в наличии базовых значений, была задокументирована техническая ошибка, данные были неполными, значение гематокрита выходило за пределы утвержденного уровня для соответствующей системы контроля ГК, максимальное количество образцов в данной категории по концентрации ГК уже было достигнуто, температура выходила за пределы $23 \pm 5^\circ\text{C}$, влажность выходила за пределы, оговоренные производителем, или отклонение между первым и вторым референтными измерениями было > 4 мг/дл при концентрации ГК 100 мг/дл или $> 4\%$ при концентрации ГК > 100 мг/дл. Данные по 100 субъектам исследования были включены в оценку точности системы. Расчеты проводились в ммоль/л с переводным коэффициентом 18,02.

Результаты систем контроля ГК сравнивали со средним результатом двух двойных референтных измерений, проведенных непосредственно до и после измерений при помощи системы контроля ГК. При концентрации ГК < 75 мг/дл проводилась табуляция абсолютного и относительного количества результатов системы контроля ГК в диапазоне ± 15 , ± 10 и ± 5 мг/дл. При концентрации ГК ≥ 75 мг/дл проводилась табуляция абсолютного и относительного количества результатов в пределах 20, 15, 10% и 5% референтного метода. Для оценки общей точности системы контроля ГК процент результатов системы контроля ГК в пределах ± 15 мг/дл при концентрации ГК < 75 мг/дл был добавлен к проценту результатов в пределах 20% при концентрации ГК