

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

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.

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

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

Институт диабетологических технологий Университета г. Ульм, Германия;
Институт медицинской информатики и биостатистики, г. Базель, Швейцария

точности 27 систем контроля уровня глюкозы в крови DIN EN ISO 15197

≥75 мг/дл. Построены графики Бланда-Альтмана [14], на которые нанесены разница между индивидуальными результатами системы контроля ГК и референтными результатами, среднее значение системы контроля ГК и референтные результаты. Зависимость индивидуальных результатов системы контроля ГК и референтных результатов представлена в виде графика ошибок Кларке [15]. Проведена табуляция абсолютного и относительного количества результатов системы контроля ГК в пределах зон ошибок А-Е.

Результаты

Оценка точности 27 систем контроля ГК была произведена путем сравнения с референтным методом. Для каждой системы контроля ГК были получены 200 результатов от 100 субъектов исследования согласно стандарту DIN EN ISO 15197:2003 [12].

В таблице 1 показаны процент результатов системы контроля ГК, которые находятся в пределах ±15, ±10 и ±5 мг/дл референтного метода при концентрации ГК <75 мг/дл, и процент результатов системы контроля ГК в пределах 20, 15, 10% и 5% от референтного при концентрации ГК ≥75 мг/дл. При концентрациях ГК <75 мг/дл 55,6% систем контроля ГК дают ≥95% индивидуальных значений ГК в пределах ±15 мг/дл референтного метода, 7,4% в пределах ±10 мг/дл и 0,0% в пределах ±5 мг/дл. При концентрации глюкозы в крови <75 мг/дл 77,8% систем контроля ГК дают 95% результатов в пределах ±20% референтного метода, 37,0% в пределах ±15%, 3,7% в пределах ±10% и 0,0% в пределах ±5%.

Для определения точности системы контроля ГК согласно стандарту как минимум 95% индивидуальных результатов системы контроля ГК при концентрации ГК <75 мг/дл должны находиться в пределах ±15 мг/дл от референтного и в пределах ±20% от референтного при концентрациях ГК ≥75 мг/дл. Количество приемлемых результатов при концентрации ГК <75 мг/дл добавляется к количеству приемлемых результатов при концентрации ГК ≥75 мг/дл, для того чтобы определить их общее количество. Шестнадцать систем контроля ГК (59,3%) соответствовали минимальным требованиям стандарта по точности; 11 систем (40,7%) – не соответствовали. В целом, средний процент результатов, демонстрирующих минимально приемлемую точность, рассчитанный по всем 27 тестируемым системам, составил 95,2±5,2% при диапазоне от 80,0 до 100,0%.

Относительная разница в процентах между индивидуальными результатами систем контроля ГК и соответствующими результатами, полученными с помощью референтного метода, средний результат системы контроля ГК и соответствующий результат, полученный референтным методом, были нанесены на график Бланда-Альтмана. Для облегчения сравнения систем контроля ГК график имеет стандартный диапазон от -40 до +40%. Для некоторых систем контроля ГК не все 200 результатов попали в стандартизованную область графика. Смещение систем контроля ГК по сравнению с референтным методом составило в среднем 0,2±5,1% при диапазоне от 7,8 до 13,1%. Средний нижний 95% предел соответствия систем контроля ГК по сравнению

с референтным методом составил 19,5±9,3% при диапазоне от 40,6 до 3,2%. Средний верхний 95% предел соответствия систем контроля ГК при сравнении с референтным методом составил 19,9±8,9% при диапазоне от 3,8 до 39,6%.

Индивидуальные результаты системы контроля ГК были нанесены напротив базовых результатов на график ошибок Кларке. В таблице 2 представлены абсолютное и относительное количество результатов систем контроля ГК в пределах зон ошибки А-Е, где А – клинически точные, В – незначительная ошибка, С – перерегулирование, D – невозможно определить и Е – ошибки. Пять систем контроля ГК (18,5%) 100,0% результатов имели в зоне ошибки А, то есть продемонстрировали только клинически точные результаты. Тринадцать систем контроля ГК (48,1%) имели 100,0% результатов в зонах ошибки А и В, то есть продемонстрировали результаты, клинически точные и имеющие незначительные ошибки. Четырнадцать систем контроля ГК (51,9%) дополнительно имели результаты в зонах С, D и E, то есть перерегулированные, которые невозможно определить и ошибочные соответственно.

Обсуждение

Данное исследование ставило перед собой задачу выяснить, соответствуют ли 27 систем контроля ГК, маркированные CE, от 18 разных производителей требованиям стандарта DIN EN ISO 15197. Оценка проводилась в лаборатории подготовленным медицинским персоналом в определенных контролируемых условиях. Процедура тестирования, протоколы и статистический

анализ были такими, как описано в DIN EN ISO 15197. 16 из 27 систем контроля ГК соответствовали минимальным требованиям стандарта по точности, то есть результаты системы контроля ГК при концентрации ГК <75 мг/дл находятся в пределах ±15 мг/дл и в пределах ±20% при концентрациях ГК ≥75 мг/дл. Если бы минимальные требования по точности были такими жесткими, как предлагалось ADA, то есть ≥95% индивидуальных результатов были бы в пределах ±10% [16] или даже ±5% [17] от референтного метода вместо ±20%, ни одна из систем контроля ГК не соответствовала бы этим требованиям.

Существует ряд факторов, которые влияют на результативность систем контроля ГК в таком исследовании. Во-первых, различия между сериями данных (лотами) систем контроля ГК не могут быть выявлены при оценке только одного лота. Таким образом, может оказаться полезным проанализировать несколько лотов для оценки системы контроля уровня глюкозы в крови. Во-вторых, общее количество ошибок, которое наблюдается, всегда включает ошибку референтного метода, то есть количество неточностей, о которых говорится в статье, в значительной степени обусловлено референтным методом. Вклад различных референтных методов в общую точность систем контроля ГК может быть различным. К примеру, Twomey [18] выявил, что YSI 2300 STAT, использующий глюкозооксидазный метод, имеет отрицательное смещение при сравнении с Olympus AU640 (гексокиназный метод). Эти отличия между референтными методами могут внести дополнительное смещение, не связанное с тестируемыми системами контроля ГК. В-третьих, переводной коэффициент ГК для цельной крови к ее эквиваленту в плазме определяется производителем. Не все производители придерживаются рекомендаций Международной федерации клинической химии (International Federation of Clinical Chemistry) [19] по представлению результатов определения ГК. Эти результаты также могут варьировать в зависимости от того, что использовали в качестве референтного метода – исследование цельной крови или плазмы. К примеру, может быть незначительное отличие между плазменным эквивалентом концентрации ГК, полученным при умножении концентрации ГК в цельной крови на переводной коэффициент, так как это было сделано в данном исследовании, и концентрацией ГК, измеренной в плазме. Для того чтобы увеличить сопоставимость результатов, полученных с использованием систем контроля ГК разных производителей, полезно будет стандартизировать референтный метод и типы образцов крови, то есть проводить измерения в цельной крови или плазме. В-четвертых, стандарт DIN EN ISO 15197 выделяет две категории концентрации ГК (<75 мг/дл и ≥75 мг/дл) для оценки точности. Однако в реальной жизни уровни ГК постоянны и представляют собой широкий спектр значений. В идеале эффективность систем контроля ГК должна быть одинаковой по всему спектру значений. Однако реальные системы контроля ГК будут показывать себя лучше при нормальных концентрациях ГК, чем на «краях» спектра измерений, или, наоборот, будут демонстрировать совершенно отличные функциональные характеристики. Чтобы визуализировать эти различные характеристики измерений, мы использовали график Бланда-Альтмана, который отражает и смещение, и точность на фоне полного спектра полученных результатов ГК. Было бы целесообразным также оценить точность

Таблица 1. Результаты проверки точности систем контроля ГК

	ISO 15197		Концентрация глюкозы в крови <4,17 ммоль/л			Концентрация глюкозы в крови ≥4,17 ммоль/л			
	Соответствие стандартам*	Результат	±0,83 ммоль/л (±15 мг/дл)	±0,56 ммоль/л (±10 мг/дл)	±0,28 ммоль/л (±5 мг/дл)	±20%	±15%	±10%	±5%
Accu-Chek Active	Да	100,0 (200/200)	100 (30/30)	93 (28/30)	47 (14/30)	100 (170/170)	98 (166/170)	88 (149/170)	52 (88/170)
Accu-Chek Aviva	Да	100,0 (200/200)	100 (36/36)	83 (30/36)	69 (25/36)	100 (164/164)	99 (162/164)	95 (156/164)	71 (117/164)
Ascensia Contour	Да	98,5 (197/200)	100 (36/36)	86 (31/36)	64 (23/36)	98 (161/164)	91 (149/164)	74 (121/164)	44 (72/164)
Bayer Contour TS	Нет	90,0 (180/200)	98 (39/40)	83 (33/40)	43 (17/40)	88 (141/160)	70 (112/160)	45 (72/160)	18 (29/160)
Beurer GL 30	Нет	91,3 (179/196)	61 (22/36)	44 (16/36)	22 (8/36)	98 (157/160)	90 (144/160)	68 (108/160)	37 (59/160)
Bionime Rightest GM101	Да	100,0 (200/200)	100 (40/40)	100 (40/40)	80 (32/40)	100 (160/160)	99 (158/160)	93 (148/160)	61 (97/160)
Bionime Rightest GM300	Да	100,0 (200/200)	100 (40/40)	93 (37/40)	75 (30/40)	100 (160/160)	95 (152/160)	84 (135/160)	53 (85/160)
Clever Chek TD-4222	Нет	90,5 (181/200)	71 (24/34)	56 (19/34)	21 (7/34)	95 (157/166)	84 (139/166)	68 (113/166)	37 (62/166)
Finetest	Да	97,5 (195/200)	100 (32/32)	91 (29/32)	63 (20/32)	97 (163/168)	92 (155/168)	65 (110/168)	27 (45/168)
Finetest Auto-coding	Нет	94,5 (189/200)	89 (34/38)	63 (24/38)	24 (9/38)	96 (155/162)	90 (145/162)	71 (115/162)	39 (63/162)
FineTouch	Нет	90,0 (180/200)	94 (34/36)	72 (26/36)	31 (11/36)	89 (146/164)	82 (134/164)	71 (116/164)	41 (68/164)
Fora TD-4227	Нет	89,0 (178/200)	84 (32/38)	50 (19/38)	16 (6/38)	90 (146/162)	78 (126/162)	60 (97/162)	30 (48/162)
FreeStyle Freedom	Да	100,0 (200/200)	100 (38/38)	92 (35/38)	66 (25/38)	100 (162/162)	100 (162/162)	94 (152/162)	69 (111/162)
FreeStyle Lite	Да	100,0 (200/200)	100 (36/36)	89 (32/36)	47 (17/36)	100 (164/164)	99 (162/164)	87 (142/164)	53 (87/164)
GlucoCard-X-Meter	Да	99,0 (198/200)	95 (36/38)	92 (35/38)	74 (28/38)	100 (162/162)	93 (150/162)	82 (133/162)	52 (84/162)
sFreeStyle Freedom	Да	100,0 (200/200)	100 (38/38)	92 (35/38)	66 (25/38)	100 (162/162)	100 (162/162)	94 (152/162)	69 (111/162)
FreeStyle Lite	Да	100,0 (200/200)	100 (36/36)	89 (32/36)	47 (17/36)	100 (164/164)	99 (162/164)	87 (142/164)	53 (87/164)
GlucoCard-X-Meter	Да	99,0 (198/200)	95 (36/38)	92 (35/38)	74 (28/38)	100 (162/162)	93 (150/162)	82 (133/162)	52 (84/162)
Glucifix mio	Нет	93,5 (187/200)	80 (32/40)	50 (20/40)	25 (10/40)	97 (155/160)	94 (150/160)	76 (121/160)	41 (65/160)
GlucoHexal	Нет	80,0 (160/200)	70 (21/30)	30 (9/30)	7 (2/30)	82 (139/170)	65 (111/170)	43 (73/170)	16 (27/170)
Gluco-Test TD-4209	Нет	94,5 (189/200)	91 (31/34)	79 (27/34)	50 (17/34)	95 (158/166)	88 (146/166)	68 (113/166)	31 (52/166)
IME-DC BG meter	Нет	88,5 (177/200)	76 (26/34)	47 (16/34)	26 (9/34)	91 (151/166)	87 (144/166)	70 (117/166)	37 (62/166)
OneTouch Ultra 2	Да	100,0 (200/200)	100 (36/36)	97 (35/36)	69 (25/36)	100 (164/164)	96 (158/164)	76 (124/164)	43 (71/164)
OneTouch Ultra Easy	Да	99,0 (198/200)	100 (36/36)	94 (34/36)	75 (27/36)	99 (162/164)	91 (150/164)	71 (116/164)	30 (50/164)
Optium Xceed (E)	Да	98,5 (197/200)	98 (39/40)	93 (37/40)	43 (17/40)	99 (158/160)	93 (149/160)	78 (125/160)	44 (71/160)
Optium Xceed (F)	Да	99,0 (198/200)	98 (39/40)	90 (36/40)	63 (25/40)	99 (159/160)	95 (152/160)	77 (123/160)	46 (74/160)
SensoCardPlus	Да	99,0 (198/200)	97 (33/34)	68 (23/34)	26 (9/34)	99 (165/166)	98 (162/166)	92 (152/166)	58 (97/166)
SmartLAB sprint	Да	96,0 (192/200)	89 (34/38)	55 (21/38)	13 (5/38)	98 (158/162)	96 (155/162)	89 (144/162)	58 (94/162)
Stada Glucocheck	Нет	88,0 (176/200)	71 (27/38)	58 (22/38)	24 (9/38)	92 (149/162)	82 (133/162)	66 (107/162)	43 (69/162)
Wellion Linus	Да	95,0 (190/200)	79 (30/38)	50 (19/38)	8 (3/38)	99 (160/162)	93 (151/162)	80 (130/162)	49 (80/162)

Результаты приведены в процентах (результаты в диапазоне отклонения/общее количество результатов). Значения, превышающие или равные 95%, отмечены жирным шрифтом, остальные значения <95%.

* Результаты уровня глюкозы в пределах ±0,83 ммоль/л при концентрации глюкозы крови <4,17 ммоль/л и в пределах ±20% при концентрации глюкозы крови ≥4,17 ммоль/л.

Продолжение на стр. 44.

G. Freckmann, A. Baumstark, N. Jendrike, E. Zschornack, C. Haug.
 Інститут діабетологічних технологій Університета г. Ульм, Німеччина;
S. Kocher, J. Tshiananga, F. Heister, Інститут медичинської інформатики і біостатистики,
 г. Базель, Швейцарія

Оценка системной точности 27 систем контроля уровня глюкозы в крови согласно DIN EN ISO 15197

Продолжение. Начало на стр. 42.

различных систем контроля ГК в различных зонах концентрации ГК по аналогии с зонами, используемыми в графике ошибок Кларке. Это позволило бы провести более детальное сравнение точности различных систем контроля ГК. Принимая во внимание все вышеперечисленные факторы, которые могут повлиять на результаты систем контроля ГК, жесткий порог между системами, соответствующими и несоответствующими минимальным требованиям по точности стандарта DIN EN ISO 15197, может привести к неверной оценке отдельных систем.

Кроме оценки согласно EN ISO 15197, данные 27 систем контроля ГК были проанализированы при помощи графика ошибок Кларке с целью определения клинической значимости результатов. 13 систем контроля ГК имели 100% результатов в пределах зон А и В, которые рассматриваются как клинически не критические; кроме того, 14 систем контроля ГК имели результаты в зонах С-Е, которые рассматриваются как клинически критические. Согласно Clarke et al. [15] и Clarke [20] клинически критические результаты несут в себе риск принятия неверных решений по терапии, то есть неоправданных коррекций дозы инсулина или несоответствующего ситуации приема углеводов.

Таким образом, мы установили, что более чем 40% систем контроля ГК, маркированные CE, не соответствуют минимальным требованиям по точности согласно стандарту DIN EN ISO 15197. Так как неточные системы контроля ГК повышают риск принятия неверных терапевтических решений пациентом с СД и, как следствие,

возможного серьезного вреда для здоровья, производители должны регулярно и эффективно проверять качество работы глюкометров и тест-полосок.

Література

- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
- Blonde L., Karter A.J. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med* 2005; 118 (9 Suppl 1): 20-26.
- Welschen L.M., Bloemendal E., Nijpels G., Dekker J.M., Heine R.J., Stalman W.A., Bouter L.M. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510-1517.
- Sarol J.N., Nicodemus N.A., Tan K.M., Grava M.B.: Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 173-183.
- Jansen J.P Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 671-681.
- McGeoch G., Moore R.A. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 423-440.
- Palmer A.J., Dinneen S., Gavin J.R., III, Gray A., Herman W.H., Karter A.J. Cost-utility analysis in a UK setting of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 861-872.
- Schnell O., Hummel M., Weber C.: Economic and clinical aspects of diabetes regarding self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10 (Suppl 1): S72-S81.
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S13-S61.
- IDF Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
- DIN EN ISO 15197: In Vitro Diagnostic Test Systems- Requirements for Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Testing in Managing Diabetes Mellitus (ISO 15197:2003). European Committee for Standardization, Brussels, 2003.
- Astles J.R., Sedor F.A., Toffaletti J.G. Evaluation of the YSI 2300 glucose analyzer: algorithm-corrected results are accurate and specific. *Clin Biochem* 1996; 29: 27-31.

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

Комментарий специалиста

В настоящее время нельзя переоценить значение самоконтроля и контроля СД 1 и 2 типа как у взрослых пациентов, так и у детей и подростков. Система контроля и самоконтроля заболевания в первую очередь включает наличие современных, удобных, быстрых, а главное — точных методов определения уровня ГК у пациента. От точности метода зависит адекватность вводимой дозы инсулина или других сахароснижающих препаратов, что позволяет предупредить развитие тяжелых диабетических осложнений.

Наличие на мировом фармацевтическом рынке большого количества глюкометров разных фирм-производителей обуславливает огромное количество вопросов относительно их точности со стороны и пациентов, страдающих СД, и врачей, которые должны рекомендовать пациенту наиболее приемлемый метод контроля уровня гликемии в домашних условиях.

В связи с этим учеными Института диабетологических технологий (г. Ульм, Германия) и Института медицинской информатики и биостатистики (г. Базель, Швейцария) на протяжении 2008 г. было проведено исследование по оценке точности 27 систем контроля уровня ГК от

18 производителей согласно требованиям стандарта DIN EN ISO 15197:2003. Все глюкометры, маркированные CE (Conformite Europeenne), должны соответствовать стандарту DIN EN ISO 15197:2003: 95% и более результатов определения ГК должны находиться в пределах ± 15 мг/дл от нормы для данного метода при концентрации глюкозы < 75 мг/дл и в пределах $\pm 20\%$ при концентрации глюкозы ≥ 75 мг/дл.

Анализ результатов проверки точности систем контроля уровня ГК показал, что только 16 из 27 соответствовали минимальным требованиям стандарта. К глюкометрам со 100% соответствием требованиям европейского стандарта DIN EN ISO 15197:2003 были отнесены Bionime Rightest (GM101, GM300), Accu-Chek (Aviva; Active), Free Style (Freedom, Lite), One Touch Ultra 2 (табл. 1).

Данные в таблицах 1 и 2 свидетельствуют о том, что лидирующие позиции занимают зарегистрированные в Украине глюкометры, которые, по нашим данным, нашли наиболее широкое применение как у взрослых пациентов, так и у детей и подростков.

Анализ результатов исследования показывает, что слабым местом большинства систем контроля уровня ГК

Таблица 2. Анализ графика ошибок Кларке

Система контроля ГК	Шкала ошибок Кларке				
	A – клинически точные, % (n)	B – незначительные ошибки, % (n)	C – перерегулированные, % (n)	D – невозможно определить, % (n)	E – ошибки, % (n)
Accu-Chek Active	100,0 (200)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Accu-Chek Aviva	99,5 (199)	0 (0)	0 (0)	0,5 (1)*	0 (0)
Ascensia Contour	98,5 (197)	1,5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bayer Contour TS	90,0 (180)	10,0 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Beurer GL 30	89,8 (176)	4,6 (9)	0 (0)	5,6 (11)*	0 (0)
Bionime Rightest GM101	100,0 (200)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bionime Rightest GM300	100,0 (200)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Clever Chek TD-4222	92,0 (184)	5,0 (10)	0 (0)	3,0 (6)*	0 (0)
Finetest	97,5 (195)	2,5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Finetest Auto-coding	95,5 (191)	4,0 (8)	0 (0)	0,5 (1)*	0 (0)
FineTouch	93,8 (182)	4,6 (9)	1,6 (3)*	0 (0)	0 (0)
Fora TD-4227	87,9 (174)	9,1 (18)	0 (0)	3,0 (6)*	0 (0)
FreeStyle Freedom	100,0 (200)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FreeStyle Lite	99,5 (199)	0 (0)	0 (0)	0,5 (1)	0 (0)
GlucoCard-X-Meter	99,0 (198)	0,5 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0 (0)
Glucifix mio	93,0 (186)	4,0 (8)	0 (0)	3,0 (6)	0 (0)
GlucioHexal	78,0 (156)	14,5 (29)	1,0 (2)*	6,5 (13)*	0 (0)
Glucio-Test TD-4209	96,0 (192)	4,0 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IME-DC BG meter	90,0 (180)	7,5 (15)	0 (0)	2,0 (4)*	0,5 (1)*
OneTouch Ultra 2	100,0 (200)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OneTouch Ultra Easy	99,0 (198)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Optium Xceed (E)	99,0 (198)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Optium Xceed (F)	99,0 (198)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SensoCardPlus	99,0 (198)	0,5 (1)	0 (0)	0,5 (1)*	0 (0)
SmartLAB sprint	97,0 (194)	2,5 (5)	0 (0)	0,5 (1)*	0 (0)
Stada Glucocheck	88,5 (177)	9,5 (19)	0 (0)	2,0 (4)	0 (0)
Wellion Linus	99,0 (198)	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Клинически решающие значения в зонах ошибок C-E >0%, остальные значения находятся в клинически менее значимых зонах A+B.

- Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.
- Clarke W.L., Cox D., Gonder-Frederick L.A., Carter W., Pohl S.L. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622-628.
- American Diabetes Association: Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 95-99.
- Self-monitoring of blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1994; 17: 81-86.
- Twomey P.J.: Plasma glucose measurement with the Yellow Springs Glucose 2300 STAT and the Olympus AU640. *J Clin Pathol* 2004; 57: 752-754.
- D'Orazio P., Burnett R.W., Fogh-Andersen N., Jacobs E., Kuwa K., Kulpmann W.R., Larsson L., Lewenstam A., Masas A.H., Mager G., Naskalski J.W., Okorodudu A.O.: Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem* 2005; 51: 1573-1576.
- Clarke W.L. The original Clarke Error Grid Analysis (EGA). *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 776-779.

Статья напечатана в сокращении.

Diabetes Technology & Therapeutics. Volume 12, Number 3, 2010

в крови является диапазон низких значений концентрации глюкозы (< 75 мг/дл, или $< 4,17$ ммоль/л), где требования европейского стандарта особенно жесткие. В данном диапазоне значений лучший результат в ходе исследования продемонстрирован системами контроля уровня ГК Bionime Rightest GM 101 и GM 300. Точность измерения в диапазоне низких значений уровня ГК особенно важна у детей с СД в связи с большим риском развития гипогликемических эпизодов в процессе интенсивной инсулинотерапии. К сожалению, не все системы контроля ГК дают возможность точного определения ГК именно при низких показателях гликемии, что может привести к введению неадекватной дозы инсулина и развитию гипогликемии. Так, в ходе исследования было установлено, что 11 систем измерения уровня ГК не соответствовали минимальным требованиям стандарта DIN EN ISO 15197 (табл. 1).

В диапазоне высоких значений уровня ГК самый высокий процент соответствия референтному методу исследования продемонстрировали следующие модели глюкометров: Accu-Chek Aviva, Free Stile Lite, Bionime Rightest GM 101.

Следует отметить, что требования ADA к точности глюкометров значительно выше, чем требования со стороны европейской системы стандартизации, на что указывают авторы в разделе «Обсуждение»: «Если бы минимальные требования по

точности были такими жесткими, как предлагалось ADA, то есть $\geq 95\%$ индивидуальных результатов были бы в пределах $\pm 10\%$ или даже $\pm 5\%$ от базового метода вместо $\pm 20\%$, то ни одна из систем контроля уровня ГК не соответствовала бы этим требованиям».

Также было показано, что существует ряд факторов, которые могут влиять на результативность систем контроля уровня ГК в таком исследовании, например: различия между сериями данных (лотами) систем контроля уровня ГК не могут быть выявлены при оценке только одного лота; вклад различных базовых методов сравнения в общую точность систем контроля уровня ГК может быть различным; не все производители придерживаются рекомендаций Международной федерации клинической химии (International Federation of Clinical Chemistry) по предоставлению результатов определения уровня ГК. Результаты также могут варьировать в зависимости от того, что использовалось в качестве референтного метода — исследование цельной крови или плазмы. Эти факторы требуют постоянного совершенствования как методов стандартизации измерения уровня ГК, так и самих систем самоконтроля — глюкометров. Регулярное проведение подобных исследований обеспечит эффективный контроль качества и точности систем измерения уровня ГК, а значит и повышение качества жизни людей, живущих с СД.