

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
«Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

(ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

115478, г. Москва, Каширское шоссе 24 тел. (499) 323-57-77



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России
д.м.н., профессор
Сельчук В.Ю.
«3» апреля 2017 г.

**АКТ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ В ФОРМЕ ОЦЕНКИ И АНАЛИЗА
КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

№ 01-03 КЛ от «3» апреля 2017 г.

«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия

Составлен в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, расположенном по адресу г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Полномочия на проведение работ по испытаниям.

Лицензия на медицинскую деятельность от «27» января 2014 г. № ФС-99-01-008789, сроком действия до: бессрочно.

1. В период с 15 марта 2017 г. по 3 апреля 2017 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с целью оценки безопасности и эффективности при использовании по назначению, установленному производителем, а также в соответствии с наименованием и

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

обозначением в технической и эксплуатационной документации, проведена оценка результатов клинических испытаний в форме оценки и анализа клинических данных медицинского изделия:

«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»

Производитель: «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия

Адрес: Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Тел.: +49 621 759 0; Факс: +49 621 759 2890

Место производства медицинского изделия:

1. Roche Diabetes Care GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany;
2. Gerresheimer Regensburg GmbH, Kumpfmühler Str. 2, 93047 Regensburg, Germany;
3. HTL-Strefa S.A., ul. Adamowek 7, 95-035 Ozorkow, Poland

2. Для проведения клинических испытаний представлены:

- 1) Заявление на проведение испытаний МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия
- 2) Разрешение на проведение клинических испытаний МИ Разрешение на проведение клинических испытаний МИ № 149/2017 от 28 февраля 2017 г. (приказ № 1505 от 28.02.2017 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)).
- 3) Акт оценки результатов технических испытаний медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 4) Протокол технических испытаний № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 5) Программа технических испытаний № 2016-604.1 П от «27» июля 2016, проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 6) Протокол оценки технической документации медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

- 7) Дополнение к протоколу, акту и программе технических испытаний № 2016-604.1 от «26» декабря 2016г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 8) Протокол сравнения технических характеристик № 2017-033 от 14.03.2017 г. проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники, Испытательная лаборатория АО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 9) Заключение по результатам токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 10) Протокол токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 11) Программа токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «14» июля 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 12) Дополнение № 1 к заключению токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р, проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 13) Разрешение на ввоз медицинского изделия № 02-30330/16 от 13 июля 2016 г.
- 14) Образцы медицинского изделия:

«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»
LOT GRD 07S1, годен до 29.02.2020, 2 упаковки
LOT GRD 07S4, годен до 29.02.2020, 2 упаковки
- 15) Выписка из технической документации v2.0

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

- 16) Инструкция по применению МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)» v2.0
- 17) Сведения о нормативной документации на МИ
- 18) Фотографические изображения
- 19) Сводная информация о взаимозаменяемых (эквивалентных) МИ
- 20) Научные публикации

3. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведены анализ и оценка клинических данных медицинского изделия «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия в соответствии с утвержденной программой клинических испытаний, представленной документацией на медицинское изделие и образцом медицинского изделия.

Обоснование проведения анализа и оценки клинических данных:

Согласно приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 9 января 2014 г. N 2н г. Москва

Клинические испытания медицинских изделий проводятся в форме исследований (далее - анализ и оценка клинических данных) и в форме испытаний, в том числе с участием человека (далее - испытания с участием человека), осуществляемые для оценки безопасности и эффективности медицинского изделия.

Испытания медицинских изделий с участием человека проводятся в следующих случаях:

- а) новый вид медицинского изделия;
- б) применение новых сложных и (или) уникальных и (или) специальных методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний и состояний, а также применение новых сложных медицинских технологий;
- в) если при проведении анализа и оценки клинических данных не подтверждены эффективность и безопасность медицинского изделия.

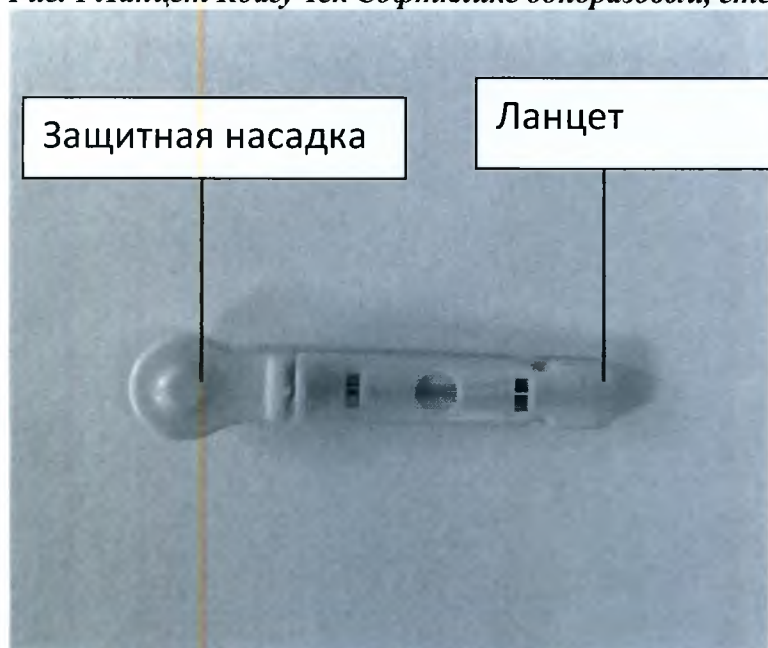
В остальных случаях клинические испытания медицинских изделий проводятся в форме анализа и оценки клинических данных.

Так как «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия не являются новым видом медицинского изделия, для их применения не требуются новые и сложные методики, нами была выбрана клиническая оценка, как метод оценки соответствия медицинского изделия.

3.1. Краткая характеристика медицинского изделия, назначение, установленное производителем

Изображение изделия	
Наименование изделия	Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50). (Далее по тексту Ланцеты КоагуЧек Софткликс, CoaguChek Softclix Lancet, Ланцеты)
Метод оценки соответствия	Соответствует требованиям Директивы 93/42/ЕЕС с использованием процедуры оценки соблюдения требований, установленной в Приложении II
Срок годности	Изделие остается стерильным 4 года, истечение срока годности см. на упаковке.
Срок эксплуатации	Одноразовые

Рис. 1 Ланцет КоагуЧек Софткликс одноразовый, стерильный



Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Назначение: Ланцеты предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix.

3.2. Вид медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий: 164390

3.3. Класс потенциального риска применения медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий: 2a

3.4. Оценка представленной документации.

Представленная документация на медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия соответствует требованиям, изложенным в приказе № 2н («Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий»).

Представленная заявителем документация полностью соответствует назначению и показаниям к применению «Ланцетов КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия.

Предоставленные образцы соответствуют технической и эксплуатационной документации.

3.5. Характеристика пациентов (количество, пол, возраст, диагноз), их информированное согласие.

При проведении клинических испытаний в форме исследований (анализа и оценки клинических данных) клинические испытания с участием человека не предусмотрены. В связи с чем, характеристика пациентов (количество, пол, возраст, диагноз, их информированное согласие) в данном акте оценки результатов клинического исследования «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия, отсутствуют.

3.6. Результаты проведенных клинических испытаний медицинского изделия с указанием количества проведенных обследований, операций, процедур, анализов.

При проведении клинических испытаний в форме исследований (анализа и оценки клинических данных) клинические испытания с участием человека не предусмотрены. В связи с чем, характеристика пациентов (количество, пол, возраст, диагноз, их информированное согласие) в данном акте оценки результатов клинического исследования «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия отсутствуют.

В ходе клинической оценки и анализа данных проведены:

1) анализ технической и эксплуатационной документации. Определено назначение МИ, среда, в которой применяется МИ, группа пациентов, для которых применяется МИ, показания и

противопоказания к применению МИ, технические параметры и режимов работы, метод применения, отличия МИ от аналогов. Данные сопоставлены с предназначенным применением и соответствуют ему. Определен потенциальный риск МИ, безопасность МИ по результатам предшествующих испытаний (клинических, токсикологических, технических). На основании анализа сделан вывод о безопасности применения изделия.

2) поиск сведений о проводившихся клинически значимых корректирующих действиях.

3) подбор научных публикаций и других данных, относящихся к применению ланцетов, используемых для получения капли крови. Оценена эффективность используемых методов и решений, описанных в литературе. Используемые решения в области технологии, эргономики, безопасности соответствуют современному уровню медицинской техники и потребностей пациентов и медицинского персонала.

3.7. Сведения о взаимозаменяемых медицинских изделиях.

Медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия при необходимости может заменяться исходя из клинических показаний эквивалентной продукцией других изготовителей со схожими техническими характеристиками (Характеристики эквивалентов и их сравнение с исследуемым МИ представлено в протоколе п. «Сведения об эквивалентных МИ».)

Производитель медицинского изделия в качестве эквивалента, представленного изделия указывает: «Ланцеты к устройству для прокалывания пальца "Акку-Чек Софткликс" (Accu-Chek Softclix): 1. Ланцеты Акку-Чек Софткликс XL № 50 (Accu-Chek Softclix XL 50 Lancets), производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение ФСЗ 2008/01408 от 12.12.16.

3.8. Нарботка медицинского изделия в часах в течение клинических испытаний, количество измерений, циклов стерилизации (при наличии).

Не проводилась.

3.9. Функциональные качества медицинского изделия, эффективность его применения, показания и противопоказания к его применению.

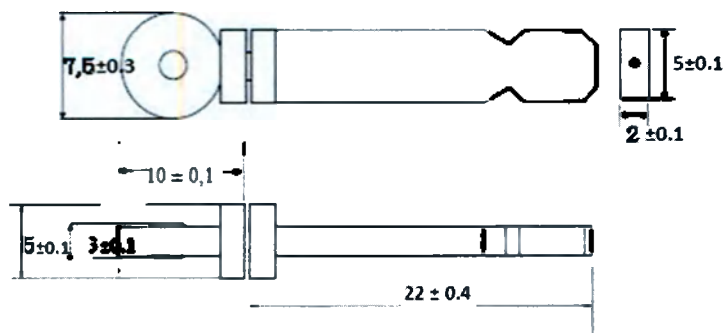
Функциональные характеристики МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия соответствуют заявленным в инструкции по применению и нормативно-технической документации.

В инструкции по применению медицинского изделия «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия содержится достаточный объем сведений, иллюстраций и схем по устройству медицинского изделия и принципам его практического использования.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Технические свойства

<CoaguChek SoftClix Lancet Внешний вид>



<CoaguChek SoftClix Lancet Положение иглы>



<Размеры иглы>



Внешний вид после удаления защитной насадки



Ед. изм : мм

Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)

Информация о ланцетах	
Диаметр иглы, мм	21 G (0,8±0.1 мм)
Стерилизация	гамма-излучением
Стерильность	4 года
Длина иглы, мм:	21G: 25,3±0.1 мм
Шероховатость (параметр R _a) (иглы), мкм	≤ 6.3 мкм
Вес ланцета, г	21G: 0,4 г±0.1 г
Силиконовое покрытие иглы (есть/нет)	Есть (марка материала MDX4-4159)
Используемые материалы (тело ланцета и игла)	
Игла	Медицинская нержавеющая сталь

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

	Силиконовое покрытие
Тело ланцета	РЕ (полиэтилен)
Защитная насадка	РЕ (полиэтилен)
Картонные материалы (упаковка):	Картон, GC2 Ex. Top 275 г/м ²
Ланцет сделан из утилизированного или вторичного сырья: (да/нет)	Нет
Глубина прокола	0,6 мм - 2,25 мм (в зависимости от заданного параметра на устройстве для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix, доступно 11 параметров)
Плотность иглы, г/см ³	7,9-7,93 г/см ³
Острота конца иглы ланцета	усилие прокола конденсаторной бумаги, толщиной 15 мкм составляет $\leq 0,09$ Н; при этом бумага не прогибается, разрез ровный. Угол заточки 18°.
Усилие, необходимое для снятия защитной насадки	$\leq 2,7$ Н
Прочность соединения острия ланцета и корпуса ланцета	выдерживает испытательную нагрузку минимально 25 Н в течение 1с без нарушения соединений.
Требования к колющей части	заусенцы, острые кромки отсутствуют, копьевидная заточка: острие иглы заточено в 3 плоскостях.

Габаритные размеры ланцета, мм

– длина, не менее	32±0.7 мм
– ширина	7,5± 0,3 мм
– толщина	5±0,1 мм
– длина без защитной насадки	25,3 ± 0,1 мм

Размеры ланцета посадочные, мм 5,0 x 5,0 x 2,0 ± 0,1 мм

Размеры иглы ланцета, мм

– диаметр иглы 21 G	0,8 ± 0,1 мм
– длина видимой части иглы	3,4 ± 0,5 мм
- длина всей иглы	25,3±0,1 мм

Размеры защитной насадки, мм

– длина	10 ± 0,1 мм
– диаметр	7,5 ±0,3 мм

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

– толщина	$3 \pm 0,1$ мм
Острые иглы затачивается в 3 плоскостях (копьевидная заточка).	
Наружная поверхность иглы должна быть без трещин, раковин, забоин, царапин, выкрошенных мест, заусенцев, расслоений, деформаций.	
Рабочий конец иглы должен быть острым.	
Шероховатость (параметр R_a) (иглы), мкм	≤ 6.3
Масса ланцета, г	$0,4 \pm 0.1$ г

Показания

Ланцеты КоагуЧек Софткликс предназначены для использования с устройством для прокалывания кожи КоагуЧек Икс Эс Софткликс для практически безболезненного получения капиллярной крови из кончика пальца.

Противопоказания

Абсолютных противопоказаний нет.

Рекомендовано осуществлять забор крови из области, где кожа не инфицирована и не воспалена. Не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя.

Возможные побочные действия

Нет никаких побочных действий, если использовать ланцеты по назначению.

3.10. Возможности медицинского изделия, касающиеся точности измерений, достоверности, воспроизводимости, надежности.

Возможности медицинского изделия, касающиеся надежности МИ подтверждены предоставленными данными в технической и эксплуатационной документации производителя, а также проведенным литературным обзором, сведениями об эквивалентных медицинских изделиях.

3.11. Эксплуатационные качества медицинского изделия, возможности управления и удобство обращения с ним, техническая эстетика медицинского изделия, его оформление, устойчивость к дезинфекции, стерилизации.

Был проведен детальный анализ технической и эксплуатационной документации, литературный обзор, которые показали, что эффективность «Ланцетов КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия соответствует современным стандартам и требованиям.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Изделие удобно в эксплуатации, обладает современным дизайном и характеристиками.

Ланцеты КоагуЧек Софткликс стерильные ланцеты.

Храните ланцеты в чистом, защищенном от экстремальных температур месте при обычной комнатной температуре. Не оставляйте их в нагретом автомобиле или в холодильнике.

Изделие остается стерильным 4 года, дату истечения срока годности см. на упаковке.

3.12. Информация об обнаруженных в процессе клинических испытаний недостатках конструкции и качества медицинского изделия (при наличии), особенности работы с ним в процессе эксплуатации.

Недостатков конструкции и качества медицинского изделия (при наличии), особенности работы с ним в процессе эксплуатации не выявлено

4. Краткое изложение результатов анализа и оценки клинических данных.

По результатам проведенных исследований можно отметить, что медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия является надежным, удобным в эксплуатации и соответствует уровню безопасности для изделий данного типа. Медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия, изготовлено в соответствии с национальными стандартами качества и удовлетворяет требованиям, необходимым для клинического применения в части назначения, предусмотренных производителем.

Анализ и оценка клинических данных документов и материалов, представленных заявителем, показал эффективность, безопасность и надежность медицинского изделия в ходе эксплуатации.

Оценка сведений о проводившихся клинически значимых корректирующих действиях, в том числе о приостановлении применения ланцетов одноразовых стерильных для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix, об изъятии из обращения, об отзывах, показал отсутствие клинически значимых корректирующих действий.

Анализ научной литературы и (или) неопубликованных данных и сообщений, соотнесенных с предназначенным производителем, применением испытываемых ланцетов одноразовых стерильных для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix, и предлагаемым методом их использования показал соответствие применения и метода использования медицинского изделия современному уровню медицинских технологий.

5. Выводы по результатам испытаний.

В результате проведенных клинических испытаний в форме анализа и оценки клинических данных установлено: «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия являются надежным, удобным в эксплуатации МИ и соответствует уровню безопасности для изделий данного типа.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н.

Блохина» Минздрава России

Представленное медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия не является вновь разработанным медицинским изделием, а также изделием, использующим новые сложные или уникальные методы диагностики, связанные с применением новых сложных медицинских технологий.

Критическая оценка клинических наблюдений и научной литературы позволяют сделать следующие выводы:

- Применение рассматриваемого в настоящем отчете МИ эффективно и приносит пользу.
- Неблагоприятные события/нежелательные явления, которые могут наступить в результате применения изделия, и имеют непосредственно причинно-следственную связь с регистрируемым МИ, по данным литературного обзора соответствуют данным, указанным в инструкции по применению.
- Согласно представленным данным, проведенная оценка остаточного риска и выводы, сделанные в результате оценки всех элементов риска, показывают допустимость всех остаточных рисков. Регистрируемое медицинское изделие имеет допустимый совокупный остаточный риск. По параметрам оценки эффективности изделия, соотношение риск/польза применения является оптимизированным.
- Представленное медицинское изделие не является вновь разработанным медицинским изделием, а также изделием, связанным с применением новых сложных медицинских технологий.

В результате проведенных клинических испытаний в форме анализа и оценки клинических данных установлено, что «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия являются безопасным и эффективным медицинским изделием, отвечающим современным требованиям к подобным продуктам.

6. Оценка результатов клинических испытаний.

В процессе проведения исследований медицинского изделия выявлены его высокие эксплуатационные качества:

- «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия являются надежными, удобными в применении и соответствует уровню безопасности для изделий данного типа;

- технические параметры изделия соответствуют, заявленным в сопроводительной документации;

- инструкция по применению выполнена на русском языке и отображает все необходимые данные по работе с изделиями;

- отклонения от алгоритма выполнения исследования отсутствовали;

- полнота и достоверность установленных нормативной документацией, технической и эксплуатационной документацией производителя характеристик подтверждены;

- качество изделия, эффективность и безопасность его применения подтверждены.

Результаты клинических испытаний положительные и подтверждают соответствие медицинского изделия требованиям безопасности и эффективности в соответствии с назначением, предусмотренным документацией производителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия

СООТВЕТСТВУЕТ требованиям нормативной документации, технической и эксплуатационной документации производителя и может быть рекомендовано к регистрации Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

Приложения:

- а) утвержденная программа клинических испытаний медицинского изделия от 15 марта 2017 г.
- б) протокол клинических испытаний от 3 апреля 2017 г.
- в) научные публикации
- г) сведения об эквивалентных МИ
- д) инструкция по применению

Приложения являются неотъемлемой частью Акта.

Ответственный исполнитель за проведение клинических испытаний медицинского изделия:

Заместитель главного врача по общим вопросам
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
д.м.н.

Погодина Е. М.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Акта без разрешения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Приложение а)

«СОГЛАСОВАНО»

ООО «Рош Диагностика Рус»

Генеральный директор

 Нестеров О.В.

«15» марта 2017 г.

М.П.



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФГБУ «РОНЦ им. Н.

Н. Блохина» д.м.н., профессор

 Сельчук В.Ю.

«15» марта 2017 г.

М.П.



**Программа клинического испытания
в форме анализа и оценки клинических данных
медицинского изделия**

«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия

от 15 марта 2017 г

Для проведения клинических испытаний привлечены следующие исследователи:

Ответственный исполнитель – Заместитель главного врача по общим вопросам
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
д.м.н. Погодина Е. М.

Спонсор клинического испытания: Общество с ограниченной ответственностью
«Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»)

Юридический адрес: 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

Почтовый адрес: 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

тел./факс: Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Основание для проведения испытания:

Разрешение на проведение клинических испытаний МИ № 149/2017 от 28 февраля 2017 г. (приказ № 1505 от 28.02.2017 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)).

Объект испытания:

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящей Программы без разрешения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)

Цели испытания:

1. Оценить эффективность и эксплуатационные характеристики ланцетов КоагуЧек Софткликс одноразовых, стерильных №50.
2. Оценить возможность применения ланцетов КоагуЧек Софткликс одноразовых, стерильных №50 в медицинской практике на территории РФ.
3. Определить соответствие медицинского изделия нормативной документации, а также технической и эксплуатационной документации производителя данного медицинского изделия.
4. Определить соответствие представленной заявителем документации установленными производителем назначению и показаниям к применению.
5. Определить полноту и достоверность установленных нормативной документацией, технической и эксплуатационной документацией производителя характеристик медицинского изделия.
6. Определить наличие и сравнительный анализ эквивалентных (взаимозаменяемых) медицинских изделий, зарегистрированных на территории РФ.
7. Определить качество ланцетов КоагуЧек Софткликс одноразовых, стерильных №50, эффективность и безопасность их применения.

Место проведения:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Полномочия медицинского учреждения, проводящего клинические испытания:

Лицензия на медицинскую деятельность от «27» января 2014 г. № ФС-99-01-008789, сроком действия до: бессрочно.

Даты начала и окончания испытаний:

15 марта - 3 апреля 2017 г.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящей Программы без разрешения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Страница 2 из 7

Краткое описание испытываемого медицинского изделия:

Изображение изделия	
Наименование изделия	Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50). (Далее по тексту Ланцеты КоагуЧек Софткликс, CoaguChek Softclix Lancet, Ланцеты)
Метод оценки соответствия	Соответствует требованиям Директивы 93/42/ЕЕС с использованием процедуры оценки соблюдения требований, установленной в Приложении II
Срок годности	Изделие остается стерильным 4 года, истечение срока годности см. на упаковке.
Срок эксплуатации	Одноразовые

Рис. 1 Ланцет КоагуЧек Софткликс одноразовый, стерильный



Этапы проведения анализа и оценки клинических данных

1. Анализ и оценка клинических данных документов и материалов, представленных Заявителем

Перечень документов и материалов:

Для проведения оценки медицинского изделия в форме клинического испытания представлены следующие документы:

- 1) Заявление на проведение испытаний МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия
- 2) Разрешение на проведение клинических испытаний МИ Разрешение на проведение клинических испытаний МИ № 149/2017 от 28 февраля 2017 г. (приказ № 1505 от 28.02.2017 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)).

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящей Программы без разрешения ФГБУ «РОИЦ им.Н.П. Блохина» Минздрава России

Страница 4 из 7

- 3) Акт оценки результатов технических испытаний медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 4) Протокол технических испытаний № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 5) Программа технических испытаний № 2016-604.1 П от «27» июля 2016, проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 6) Протокол оценки технической документации медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 7) Дополнение к протоколу, акту и программе технических испытаний № 2016-604.1 от «26» декабря 2016г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 8) Протокол сравнения технических характеристик № 2017-033 от 14.03.2017 г. проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники, Испытательная лаборатория АО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 9) Заключение по результатам токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 10) Протокол токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва,

Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.

- 11) Программа токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «14» июля 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 12) Дополнение № 1 к заключению токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р, проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 13) Разрешение на ввоз медицинского изделия № 02-30330/16 от 13 июля 2016 г.
- 14) Образцы медицинского изделия:

«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»
LOT GRD 07S1, годен до 29.02.2020, 2 упаковки
LOT GRD 07S4, годен до 29.02.2020, 2 упаковки
- 15) Выписка из технической документации v2.0
- 16) Инструкция по применению МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)» v2.0
- 17) Сведения о нормативной документации на МИ
- 18) Фотографические изображения
- 19) Сводная информация о взаимозаменяемых (эквивалентных) МИ
- 20) Научные публикации

Содержание этапа:

А) анализ технической и эксплуатационной документации

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящей Программы без разрешения ФГБУ «РОНЦ им. Л. Блохина» Минздрава России

Страница 6 из 7

- определение назначения МИ,
- определение среды, в которой применяется МИ,
- определение группы пациентов, для которых применяется МИ,
- определение показаний и противопоказаний к применению МИ,
- определение технических параметров и особенностей работы,
- определение метода применения,
- определение отличия МИ от подобных изделий,
- определение потенциального риска МИ,
- определение надежности.

2. Оценка сведений о проводившихся клинически значимых корректирующих действиях, в том числе о приостановлении применения МИ, об изъятии из обращения МИ, об отзывах МИ

Содержание этапа:

- сбор и анализ информации из открытых международных источников.

3. Анализ научной литературы и (или) неопубликованных данных и сообщений, соотнесенных с предназначенным производителем применением испытуемого МИ и предлагаемым методом его использования

Содержание этапа:

- сбор научных публикаций и других данных, относящихся к применению МИ,
- определение эффективности используемых в МИ методов и решений, описанных в литературе.

Отчетность

По результатам испытаний составляется Акт оценки результатов клинических испытаний МИ в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ № 2н от 09.01.2014 г.

Приложение б)

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России
д.м.н., профессор
Сельчук В.Ю.
«3» апреля 2017 г.



ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России
115478, Москва, Каширское шоссе, 24. Тел.(499) 324 1124, Факс (499) 323 5777

Оценка соответствия медицинского изделия в форме анализа и оценки клинических данных

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

в форме анализа и оценки клинических данных медицинского изделия

№ 01-03 КЛ от «3» апреля 2017 г.

«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия

Составлен в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, расположенном по адресу г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Полномочия на проведение работ по испытаниям:

Лицензия на медицинскую деятельность от «27» января 2014 г. № ФС-99-01-008789, сроком действия до: бессрочно.

Организация-заявитель: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»)

Юридический адрес: 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

Почтовый адрес: 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

тел./факс: Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Производитель: «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия

Адрес: Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
Тел.: +49 621 759 0; Факс: +49 621 759 2890

Разработчик: «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия
Адрес: Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
Тел.: +49 621 759 0; Факс: +49 621 759 2890

Место производства медицинского изделия:

1. Roche Diabetes Care GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany;
2. Gerresheimer Regensburg GmbH, Kumpfmühlstr. 2, 93047 Regensburg, Germany;
3. HTL-Strefa S.A., ul. Adamówek 7, 95-035 Ozorków, Poland

Данное клиническое испытание будет проводиться с соблюдением согласованной и утвержденной программы и иных нормативных правовых актов.

Сроки проведения испытания:

15 марта – 3 апреля 2017 г.

Цель и задачи клинических испытаний:

Цель:

- оценка безопасности и клинической эффективности испытуемого медицинского изделия в области реализации его функций;

Задачи:

- изучить соответствие медицинского изделия своему назначению и декларируемым свойствам, оценить удобство и безопасность в эксплуатации и возможность практического применения, оценить полноту, правильность и доступность изложения информации в инструкции по эксплуатации и при необходимости выдать рекомендации по совершенствованию изделия, оценить эксплуатационные свойства испытываемых изделий и оборудования, а также:

- определить соответствие ланцетов одноразовых стерильных для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix, нормативной документации, технической и эксплуатационной документации;

- определить соответствие представленной документации назначению и показаниям к применению;

- определить полноту и достоверность установленных нормативной документацией, технической и эксплуатационной документацией производителя характеристикам ланцетов одноразовых стерильных для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix;

- определить качество ланцетов КоагуЧек Софткликс одноразовых, стерильных №50 для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix, эффективность и безопасность их применения.

Медицинское изделие возможно отнести к изделиям, которые предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix.

Для проведения оценки медицинского изделия в форме клинического испытания представлены следующие документы:

- 1) Заявление на проведение испытаний МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Роиш Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия
- 2) Разрешение на проведение клинических испытаний МИ Разрешение на проведение клинических испытаний МИ № 149/2017 от 28 февраля 2017 г. (приказ № 1505 от 28.02.2017 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)).
- 3) Акт оценки результатов технических испытаний медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 4) Протокол технических испытаний № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 5) Программа технических испытаний № 2016-604.1 П от «27» июля 2016, проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 6) Протокол оценки технической документации медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 7) Дополнение к протоколу, акту и программе технических испытаний № 2016-604.1 от «26» декабря 2016г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 8) Протокол сравнения технических характеристик № 2017-033 от 14.03.2017 г. проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники, Испытательная лаборатория АО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 9) Заключение по результатам токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 10) Протокол токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

- 11) Программа токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «14» июля 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 12) Дополнение № 1 к заключению токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р, проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 13) Разрешение на ввоз медицинского изделия № 02-30330/16 от 13 июля 2016 г.
- 14) Образцы медицинского изделия:
 «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»
 LOT GRD 07S1, годен до 29.02.2020, 2 упаковки
 LOT GRD 07S4, годен до 29.02.2020, 2 упаковки
- 15) Выписка из технической документации v2.0
- 16) Инструкция по применению МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)» v2.0
- 17) Сведения о нормативной документации на МИ
- 18) Фотографические изображения
- 19) Сводная информация о взаимозаменяемых (эквивалентных) МИ
- 20) Научные публикации

Клинические испытания медицинского изделия: «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия проводятся в форме исследований, т.е. анализа и оценки клинических данных.

В случае если в результате анализа и оценки клинических данных не будут подтверждены эффективность и безопасность медицинского изделия, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России сообщает об этом заявителю и направляет его в совет по этике в сфере обращения медицинских изделий Министерства здравоохранения Российской Федерации с целью получения заключения об этической обоснованности проведения испытаний с участием человека.

1. Анализ и оценка клинических данных документов и материалов, представленных Заявителем

Анализ технической и эксплуатационной документации**Определение назначения медицинского изделия**

Ланцеты предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix.

Идентификация и описание испытуемого медицинского изделия

Изображение изделия	
Наименование изделия	Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50). (Далее по тексту Ланцеты КоагуЧек Софткликс, CoaguChek Softclix Lancet, Ланцеты)
Метод оценки соответствия	Соответствует требованиям Директивы 93/42/ЕЕС с использованием процедуры оценки соблюдения требований, установленной в Приложении II
Срок годности	Изделие остается стерильным 4 года, истечение срока годности см. на упаковке.
Срок эксплуатации	Одноразовые

Рис. 1 Ланцет КоагуЧек Софткликс одноразовый, стерильный



Область применения:

предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix.

Класс риска в зависимости от потенциального риска и вид изделия были определены по Приказу № 4н от 06.06.2012:

Класс риска **2а** (Согласно ГОСТ Р 31508-2012 и Приказу Минздрава России № 4н от 06.06.2012 г.);

Вид МИ:

164390	6. Медицинские изделия для манипуляций/восстановления тканей/органов человека 6.02. Изделия для сбора/обработки/транспортирования биологических жидкостей/тканей	Наконечник для ручки-скарификатора	Стерильное острое изделие, похожее на иглу, предназначенное для загрузки в ручку-скарификатор для использования в качестве инвазивной ее части при осуществлении прокола кожи с целью взятия образца капиллярной крови, как правило, из кончика пальца или мочки уха (например, пациентом, страдающим диабетом). Это изделие для одноразового использования.
--------	---	------------------------------------	--

Производитель «Roche Diabetes Care GmbH» ("Рош Диабетс Кеа ГмбХ") имеет:
Сертификат EN ISO 13485:2012, Lloyd's Register Group limited
№ LRQ 4009232/B
Действителен до: 31.10.2018 г.

Производственная площадка
Gerresheimer Regensburg GmbH («Герресхаймер Регенсбург ГмбХ») имеет:
Сертификат EN ISO 13485:2012+AC:2012
№000450 MP2012
Действителен до: 03.06.2018 г.

Производственная площадка
HTL-Strefa S.A («ХТЛ-Стрефа, С.А.») имеет:
Сертификат EN ISO 13485:2012 Dekra Certification B.V.
№995651
Действителен до: 01.03.2019 г.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50) соответствуют требованиям, устанавливаемым Директивой 93/42/ЕЕС для медицинского оборудования, соответствуют следующим национальным стандартам и международным нормативным документам/стандартам:

№/дата выпуска	Название
EN 556-1: 2001 EN 556-1: 2001/ AC 2006	Требования к медицинским изделиям категории "стерильные" - Часть 1: Требования к медицинским изделиям, стерилизуемым на завершающей стадии производства
EN 1041: 2008	Информация изготовителя, сопровождающая медицинские изделия
EN ISO 10993-1: 2009 EN ISO 10993-1:2009/AC:2010	Оценка биологического действия медицинских изделий - Часть 1: Оценка и испытания в рамках процесса управления рисками
EN ISO 10993-5:2009	Оценка биологического действия медицинских изделий - Часть 5: Испытания цитотоксичности in vitro
EN ISO 11137-1: 2006	Стерилизация медицинской продукции - Радиационная стерилизация - Часть 1: Требования к разработке, валидации и текущему контролю процессов стерилизации медицинских изделий
EN ISO 11137-2:2012	Стерилизация медицинской продукции - Радиационная стерилизация - Часть 2: Установление стерилизующей дозы
EN ISO 11607-1: 2009	Упаковка для медицинских изделий, стерилизуемых на завершающей стадии производства - Часть 1: Требования к материалам, системам защиты стерильности и системам упаковки
EN ISO 11737-1: 2006 EN ISO 11737-1:2006/ AC:2009	Стерилизация медицинских изделий - Микробиологические методы - Часть 1: Оценка популяции микроорганизмов на продукции
EN ISO 11737-2:2009	Стерилизация медицинских изделий - Микробиологические методы - Часть 2: Испытания на стерильность, проводимые при оценке, валидации и обслуживании процессов стерилизации.
EN ISO 13485: 2012; EN ISO 13485: 2012/ AC: 2012	Медицинские изделия - Системы управления качеством - Требования для целей регулирования
EN ISO 14155:2011	Клинические испытания медицинских изделий для человека - Надлежащая клиническая практика
EN ISO 14937:2009	Стерилизация медицинской продукции - Общие требования к определению характеристик стерилизующего средства и разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
EN ISO 14971: 2012	Медицинские изделия - Применение системы управления рисками к медицинским изделиям

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

EN 62366:2008	Медицинские изделия - Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
---------------	--

Определение группы пациентов

Применяется у пациентов для практически безболезненного получения капиллярной крови из кончика пальца.

Определение показаний и противопоказаний к применению

Показания

Ланцеты КоагуЧек Софткликс предназначены для использования с устройством для прокалывания кожи КоагуЧек Икс Эс Софткликс для практически безболезненного получения капиллярной крови из кончика пальца.

Противопоказания

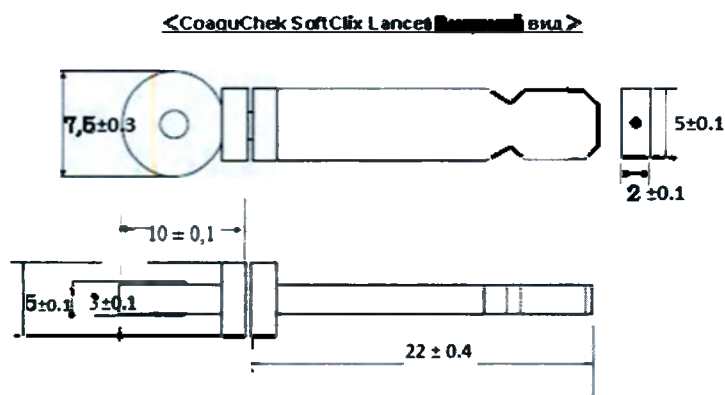
Абсолютных противопоказаний нет.

Рекомендовано осуществлять забор крови из области, где кожа не инфицирована и не воспалена. Не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя.

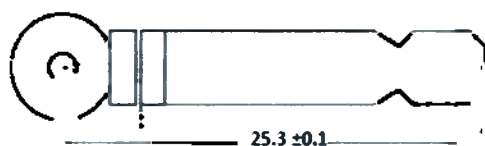
Возможные побочные действия

Нет никаких побочных действий, если использовать ланцеты по назначению.

Определение технических параметров и режимов работы



<CoaguChek SoftClix Lancet Положение иглы>



<Размеры иглы>



Внешний вид после удаления защитной насадки



Ед. изм.: мм

Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)

Информация о ланцетах

Диаметр иглы, мм	21 G ($0,8 \pm 0,1$ мм)
Стерилизация	гамма-излучением
Стерильность	4 года
Длина иглы, мм:	21G: $25,3 \pm 0,1$ мм
Шероховатость (параметр R_a) (иглы), мкм	$\leq 6,3$ мкм
Вес ланцета, г	21G: $0,4 \pm 0,1$ г
Силиконовое покрытие иглы (есть/нет)	Есть (марка материала MDX4-4159)

Используемые материалы (тело ланцета и игла)

Игла	Медицинская нержавеющая сталь Силиконовое покрытие
Тело ланцета	PE (полиэтилен)
Защитная насадка	PE (полиэтилен)
Картонные материалы (упаковка):	Картон, GC2 Ex. Тор 275 г/м^2

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ланцет сделан из утилизированного или вторичного сырья: (да/нет)	Нет
Глубина прокола	0,6 мм - 2,25 мм (в зависимости от заданного параметра на устройстве для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix, доступно 11 параметров)
Плотность иглы, г/см ³	7,9-7,93 г/см ³
Острота конца иглы ланцета	усилие прокола конденсаторной бумаги, толщиной 15 мкм составляет $\leq 0,09$ Н; при этом бумага не прогибается, разрез ровный. Угол заточки 18°.
Усилие, необходимое для снятия защитной насадки	$\leq 2,7$ Н
Прочность соединения острия ланцета и корпуса ланцета	выдерживает испытательную нагрузку минимально 25 Н в течение 1с без нарушения соединений.
Требования к колющей части	заусенцы, острые кромки отсутствуют, копьевидная заточка: острие иглы заточено в 3 плоскостях.

Габаритные размеры ланцета, мм

— длина, не менее	32±0,7 мм
— ширина	7,5± 0,3 мм
— толщина	5±0,1 мм
— длина без защитной насадки	25,3 ± 0,1 мм

Размеры ланцета посадочные, мм

5,0 x 5,0 x 2,0 ± 0,1 мм

Размеры иглы ланцета, мм

— диаметр иглы 21 G	0,8 ± 0,1 мм
— длина видимой части иглы	3,4 ± 0,5 мм
- длина всей иглы	25,3±0,1 мм

Размеры защитной насадки, мм

— длина	10 ± 0,1 мм
— диаметр	7,5 ± 0,3 мм
— толщина	3 ± 0,1 мм

Острие иглы затачивается в 3 плоскостях (копьевидная заточка).

Наружная поверхность иглы должна быть без трещин, раковин, забоин, царапин, выкрошенных мест, заусенцев, расслоений, деформаций.

Рабочий конец иглы должен быть острым.

Шероховатость (параметр R_a) (иглы), мкм

≤ 6.3

Масса ланцета, г

$0,4 \pm 0.1$ г

Принцип действия. Условия эксплуатации

Подготовка



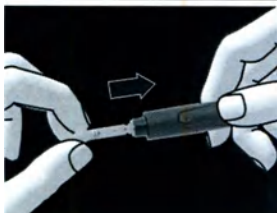
-Перед получением капли крови вымойте руки теплой водой с мылом. Хорошо высушите руки. Это позволяет сократить загрязнение в месте прокола и стимулирует кровоток.

Установка ланцета

Перед получением капли крови с помощью устройства для прокалывания кожи необходимо установить ланцет



-Снимите насадку с устройства для прокалывания кожи.

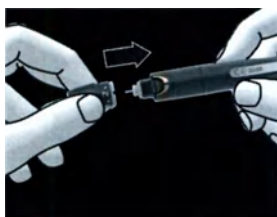


-Вставьте до упора в держатель ланцета новый ланцет Ланцет должен зафиксироваться со щелчком.



- Снимите защитную насадку с ланцета.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России



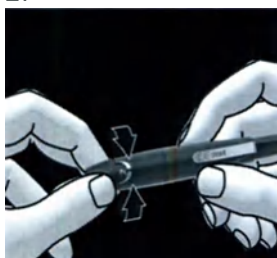
-Установите насадку на место. При этом бороздка позиционирования на насадке и линия позиционирования на устройстве для прокалывания кожи должны составлять одну линию.

Насадка должна зафиксироваться со щелчком.

Настройка глубины прокола

Вы можете выбрать 1 из 11 возможных установок глубины прокола на Устройстве для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix.

Установленная глубина прокола будет показана в окне индикации. Чем больше цифра, тем больше глубина прокола. Если у вас еще нет опыта использования этого устройства для прокалывания кожи, мы рекомендуем установить не очень большую глубину прокола, например, 2.



- Поворачивайте насадку, пока не будет установлена желаемая глубина прокола.

Взведение устройства для прокалывания кожи

Для получения капли крови необходимо взвести устройство для прокалывания кожи.



- Нажмите кнопку взведения до упора. Будьте внимательны и не нажмите при этом кнопку спуска.



-Устройство для прокалывания кожи взведено, если центр кнопки спуска окрашен в желтый цвет.

Взводить устройство для прокалывания кожи следует непосредственно перед получением капли крови.

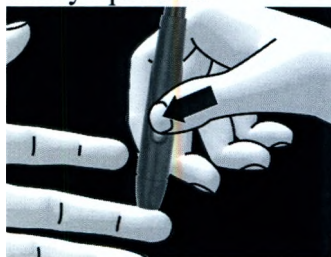
Получение капли крови.

Получить каплю крови можно, как правило, из любого пальца. Однако не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя. Мы рекомендуем использовать для получения капиллярной крови боковые поверхности кончиков пальцев, так как болевые ощущения, возникающие при проколе в этих местах, минимальны.

- Для получения капли крови всегда используйте новый ланцет. Это сократит риск инфицирования, и получение капли крови будет почти безболезненным.
- Используйте устройство для прокалывания кожи только с установленной насадкой. Если насадка не установлена, ланцет проколёт кожу слишком глубоко, что может привести к болевым ощущениям.



-Плотно прижмите устройство для прокалывания кожи к выбранному месту прокола.



-Нажмите на кнопку спуска Ланцет высвобождается и прокалывает кожу.

- Поглаживание пальца в направлении кончика пальца поможет сформироваться капле крови.
- Не сдавливайте и не сжимайте палец. Это может привести к смешению лимфы с кровью и исказить показатели свертываемости.

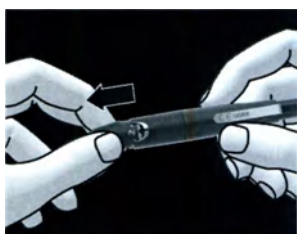
Размер капли крови зависит от глубины прокола и силы нажима устройством для прокалывания кожи.

Если размер капли крови недостаточен, в следующий раз прижмите устройство для прокалывания кожи немного сильнее. Если полученной капли крови все еще недостаточно, повторите процедуру, постепенно увеличивая глубину прокола.

Если вы получили каплю большего размера, чем требуется, уменьшите глубину прокола.

- После получения капли крови сразу же приступайте к измерению показателя свертываемости, соблюдая указания в руководстве пользователя портативного коагулометра. Следите за тем, чтобы место прокола оставалось чистым.

Выброс использованного ланцета



- Снимите насадку с устройства для прокалывания кожи



- Передвиньте механизм выброса вперед. Производится выброс использованного ланцета.

- Установите насадку на место.

- Утилизируйте использованные ланцеты согласно требованиям действующего законодательства.

- Утилизируйте использованные ланцеты таким образом, чтобы возможность повреждения острием была исключена.

Параметры для оценки эффективности

Функциональные характеристики МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия соответствуют заявленным в инструкции по применению и нормативно-технической документации. А также подтверждаются проведенными испытаниями на территории РФ:

- 1) Акт оценки результатов технических испытаний медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 2) Протокол технических испытаний № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 3) Программа технических испытаний № 2016-604.1 П от «27» июля 2016, проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 4) Протокол оценки технической документации медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 5) Дополнение к протоколу, акту и программе технических испытаний № 2016-604.1 от «26» декабря 2016г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 6) Протокол сравнения технических характеристик № 2017-033 от 14.03.2017 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники, Испытательная лаборатория АО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).

- 7) Заключение по результатам токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 8) Протокол токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 9) Программа токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «14» июля 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 10) Дополнение № 1 к заключению токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р, проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.

Документы, регламентирующие требования качества.

Требования качества (совокупность свойств и характеристик медицинского изделия, влияющих на его способность действовать по назначению) приведены в документах:

- Инструкция по применению
- Выписка из технической документации на медицинское изделие v2.0
- Сертификат EN ISO 13485:2012

Документы, регламентирующие предполагаемую эффективность предусмотренного применения.

Предполагаемая эффективность определена в документах:

- Инструкция по применению
- Выписка из технической документации на медицинское изделие v2.0
- Сертификат EN ISO 13485:2012

Параметры для оценки безопасности

Для определения соответствия изделия требованиям безопасности и качества применялись методики, приведенные в следующих документах:

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

- 1) Акт оценки результатов технических испытаний медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 2) Протокол технических испытаний № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 3) Программа технических испытаний № 2016-604.1 П от «27» июля 2016, проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 4) Протокол оценки технической документации медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 5) Дополнение к протоколу, акту и программе технических испытаний № 2016-604.1 от «26» декабря 2016г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 6) Протокол сравнения технических характеристик № 2017-033 от 14.03.2017 г. проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники, Испытательная лаборатория АО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 7) Заключение по результатам токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 8) Протокол токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 9) Программа токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «14» июля 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.

- 10) Дополнение № 1 к заключению токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р, проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.

ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009

ГОСТ ISO 10993-1-2011, ГОСТ ISO 10993-4-2011, ГОСТ ISO 10993-5-2011, ГОСТ ISO 10993-9-2015, ГОСТ ISO 10993-10-2011, ГОСТ ISO 10993-11-2011, ГОСТ ISO 10993-12-2015, ГОСТ ISO 10993-13-2011, ГОСТ ISO 10993-15-2011, ГОСТ ISO 10993-18-2011

«Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий»

ГОСТ Р 52770-2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний»

ГОСТ 31214-2003 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность»

ГОСТ 31209-2003 «Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний» п. 5.3

Государственная Фармакопея XIII издания, ОФС 1.2.4.0005.15 Пирогенность.

Государственная Фармакопея XIII издания, ОФС 1.2.4.0003.15 Стерильность.

ГОСТ Р 50444-92 «Приборы, аппараты и оборудование медицинские. Общие технические условия»;

ГОСТ EN 556-1-2011 «Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории «стерильные». Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации».

ГОСТ 19126-2007 «Инструменты медицинские металлические. Общие технические условия»

Несоответствий медицинского изделия требованиям стандартов не выявлено.

Испытания проведены в аккредитованных испытательных лабораториях.

Представленное медицинское изделие соответствует требованиям действующих национальных стандартов, технической и эксплуатационной документации.

Ланцеты КоагуЧек Софткликс стерильные ланцеты.

Храните ланцеты в чистом, защищенном от экстремальных температур месте при обычной комнатной температуре. Не оставляйте их в нагретом автомобиле или в холодильнике.

Изделие остается стерильным 4 года, истечения срока годности см. на упаковке.

Обзор менеджмента риска

Производителем проведен анализ рисков в соответствии со стандартом ISO 14971 системы управления рисками. Оценены все прогнозируемые риски, приняты меры по их управлению, проведен анализ остаточных рисков. Проверка оценки остаточного риска и выводы, сделанные в результате оценки всех элементов риска, показывают допустимость всех остаточных рисков. Поэтому данное медицинское изделие имеет допустимый совокупный остаточный риск. В соответствии со стандартом EN ISO 14971 «Медицинские изделия. Применение управления рисками к медицинским изделиям» после применения управления рисками не остается неприемлемых рисков, а все приемлемых риски описаны в инструкции по применению. Оценка остаточных рисков и ожидаемых выгод от использования МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH»

(«Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия показывает, что остаточные риски являются приемлемыми в сравнении с получаемыми выгодами.

Определение потенциального риска МИ

Анализ и оценка рисков показывает, что потенциальные риски изделия минимальны и соответствуют приемлемым величинам по сочетанию «вероятность возникновения/тяжесть последствий».

Риск применения испытываемого изделия может возникнуть в случае:

- повреждения изделия;
- невыполнении действий по применению, указанных в инструкции по эксплуатации медицинского изделия.

Определение удовлетворенности медицинского персонала работой МИ

Показано, что изделие удобно в эксплуатации, обладает эргономичным дизайном. Недостатков в конструкции и качестве медицинского изделия не обнаружено. Нареканий по качеству, безопасности и эффективности не представлено.

Определение надежности медицинского изделия

Доступные клинические данные показывают, что при использовании в соответствии с инструкциями, представляют благоприятную степень соотношения риска и пользы, а также степени надежности МИ. Надежность МИ подтверждена предоставленными данными в технической и эксплуатационной документации производителя, а также проведенным литературным обзором.

Изготовитель гарантирует надежность, сохранность всех показателей качества медицинского изделия при условии выполнения условий хранения, транспортирования и эксплуатации в течение всего срока годности.

Ланцеты КоагуЧек Софткликс стерильные ланцеты.

Храните ланцеты в чистом, защищенном от экстремальных температур месте при обычной комнатной температуре. Не оставляйте их в нагретом автомобиле или в холодильнике.

Изделие остается стерильным 4 года, истечения срока годности см. на упаковке.

Сведения об эквивалентных МИ

Регистрируемое медицинское изделие имеет эквивалентные (взаимозаменяемые) медицинские изделия, зарегистрированные на территории РФ. Эквивалентные (взаимозаменяемые) медицинские изделия используются на территории РФ.

Производитель медицинского изделия в качестве эквивалента, представленного изделия указывает:

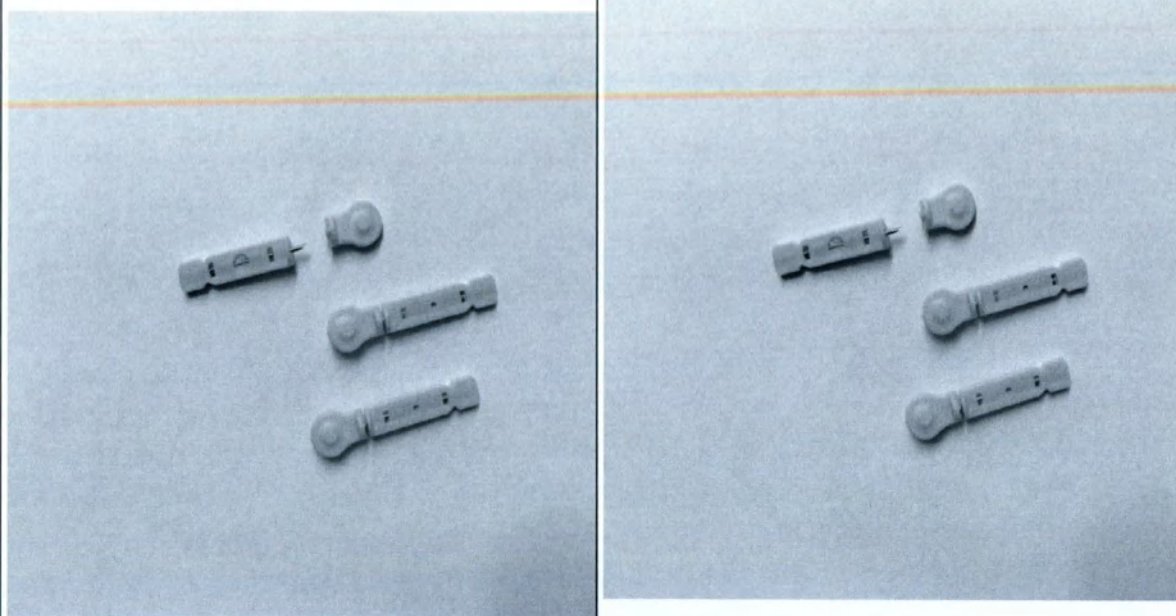
«Ланцеты к устройству для прокалывания пальца "Акку-Чек Софткликс" (Accu-Chek Softclix): 1. Ланцеты Акку-Чек Софткликс XL № 50 (Accu-Chek Softclix XL 50 Lancets), производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, регистрационное удостоверение ФСЗ 2008/01408 от 12.12.16.

Сводная информация об эквивалентных (взаимозаменяемых) медицинских изделиях, зарегистрированных на территории РФ:

Характеристики		Ланцеты к устройству для прокалывания пальца "Акку-Чек Софткликс" (Accu-Chek Softclix): 1. Ланцеты Акку-Чек Софткликс XL № 50 (Accu-Chek Softclix XL 50 Lancets)	Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»
	Номер Регистрационного Удостоверения	ФСЗ 2008/01408 от 12.12.16	
Клинические	Производитель	«Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany	«Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
	Класс риска	1	2a
	ОКП код (ОКПД-2)	93 9800	94 3200 (ОКПД-2 32.50.13.110)
	Метод стерилизации	гамма-излучение	гамма-излучение
	Назначение	Ланцеты предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи Акку-Чек Софткликс.	Ланцеты предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix.
	Противопоказания	Абсолютных противопоказаний нет. Рекомендовано осуществлять забор крови из области, где кожа не инфицирована и не воспалена. Не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя.	Абсолютных противопоказаний нет. Рекомендовано осуществлять забор крови из области, где кожа не инфицирована и не воспалена. Не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя.
Технические	Габаритные размеры ланцета, мм		
	длина, не менее	32±0,7 мм	32±0,7 мм
	ширина	7,5± 0,3 мм	7,5± 0,3 мм
	толщина	5±0,1 мм	5±0,1 мм
	длина без защитной насадки	5±0,1 мм	5±0,1 мм
	Размеры ланцета посадочные, мм	5,0 x 5,0 x 2,0 ± 0,1 мм	5,0 x 5,0 x 2,0 ± 0,1 мм
	Размеры иглы ланцета, мм		
	диаметр иглы 21 G	0,8 ± 0,1 мм	0,8 ± 0,1 мм
	длина видимой части иглы	3,4 ± 0,5 мм	3,4 ± 0,5 мм
	длина всей иглы	25,3±0,1 мм	25,3±0,1 мм
	Размеры защитной насадки, мм		

длина	10± 0,1 мм	10± 0,1 мм
диаметр	7,5 ±0,3 мм	7,5 ±0,3 мм
толщина	3 ± 0,1 мм	3 ± 0,1 мм
Стерильность	4 года	4 года
Шероховатость (параметр R _a) (иглы), мкм	≤ 6.3 мкм	≤ 6.3 мкм
Вес ланцета, г	21G: 0,4 г±0.1 г	21G: 0,4 г±0.1 г
Силиконовое покрытие иглы (есть/нет) :	Есть (марка материала MDX4-4159)	Есть (марка материала MDX4-4159)
Игла	Медицинская нержавеющая сталь (1.4301) AISI 304	Медицинская нержавеющая сталь (1.4301) AISI 304
Тело ланцета	PE (полиэтилен)	PE (полиэтилен)
Защитная насадка	PE (полиэтилен)	PE (полиэтилен)
Картонные материалы	Картон, GC2 Ex. Top 275 г/м ²	Картон, GC2 Ex. Top 275 г/м ²
Ланцет сделан из утилизированного или вторичного сырья: (да/нет)	нет	нет
Плотность иглы, г/см ³	7,9-7,93 г/см ³	7,9-7,93 г/см ³
Острота конца иглы ланцета	усилие прокола конденсаторной бумаги, толщиной 15 мкм составляет ≤ 0,09 Н; при этом бумага не прогибается, разрез ровный. Угол заточки 18°.	усилие прокола конденсаторной бумаги, толщиной 15 мкм составляет ≤ 0,09 Н; при этом бумага не прогибается, разрез ровный. Угол заточки 18°.
Прочность соединения острия ланцета и корпуса ланцета	выдерживает испытательную нагрузку минимально 25 Н в течение 1с без нарушения соединений.	выдерживает испытательную нагрузку минимально 25 Н в течение 1с без нарушения соединений.
Требования к колющей части	заусенцы, острые кромки отсутствуют, копьевидная заточка: острие иглы заточено в 3 плоскостях	заусенцы, острые кромки отсутствуют, копьевидная заточка: острие иглы заточено в 3 плоскостях

Изображение изделия



Проведенный анализ показывает, что МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия не уступает современным эквивалентным изделиям, по основным техническим параметрам, методам применения и обладает высокими функциональными и эксплуатационными характеристиками.

На основании анализа характеристик регистрируемое МИ по назначению, области применения, принципу работы, а также свойствам, которые могут повлиять на клиническое использование эквивалентно изделию, ранее зарегистрированному в Российской Федерации.

Определение безопасности МИ по результатам предшествующих испытаний

До начала клинических испытаний были проведены перечисленные ниже виды испытаний. Результаты испытаний представлены для оценки и анализа данных.

1. Технические испытания

- 1) Акт оценки результатов технических испытаний медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 2) Протокол технических испытаний № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 3) Программа технических испытаний № 2016-604.1 П от «27» июля 2016, проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 4) Протокол оценки технической документации медицинского изделия № 2016-604.1 от «25» августа 2016 г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 5) Дополнение к протоколу, акту и программе технических испытаний № 2016-604.1 от «26» декабря 2016г., проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники ЗАО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).
- 6) Протокол сравнения технических характеристик № 2017-033 от 14.03.2017 г. проведенных в Независимом институте испытаний медицинской техники, Испытательная лаборатория АО «НИИМТ» (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.517966 от 15.04.2015г., бессрочный).

Представленные образцы соответствуют требованиям нормативно-технической, эксплуатационной документации, действующих национальных стандартов.

Изделие соответствует требованиям безопасного применения.

Ланцеты КоагуЧек Софткликс стерильные ланцеты.

Храните ланцеты в чистом, защищенном от экстремальных температур месте при обычной комнатной температуре. Не оставляйте их в нагретом автомобиле или в холодильнике.

Изделие остается стерильным 4 года, истечения срока годности см. на упаковке.

2. Токсикологические испытания

- 1) Заключение по результатам токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 2) Протокол токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «4» августа 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 3) Программа токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р от «14» июля 2016 г., проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.
- 4) Дополнение № 1 к заключению токсикологических исследований медицинского изделия № 55-05Р, проведенных в Обществе с ограниченной ответственностью «Центр контроля качества БИОЛАЙФ» 115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.2, Тел.: 8 (495) 781-20-42, 8 (495) 781-20-43. Аттестат аккредитации № RA.RU.21ЦК01 от 22.07.2015 г, действителен бессрочно.

Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50) соответствуют требованиям безопасного применения.

3. Клинические испытания

В качестве материалов по оценке клинической эффективности и безопасности регистрируемого медицинского изделия представителем производителя были предоставлены научные публикации, сведения об эквивалентных МИ.

Анализ данных об использовании

Определение количества исследований, проведенных на МИ в период клинического использования, и количества выявленных патологий:

При проведении клинических испытаний в форме исследований (анализа и оценка клинических данных) клинические испытания медицинского изделия с участием человека не предусмотрены.

В связи с чем, наработка медицинского изделия в течение клинических испытаний, количество процедур, длительность и кратность использования регистрируемого продукта в данном протоколе оценки результатов клинических испытаний медицинского изделия подтверждены сведениями ранее проведенного исследования из представленных научных публикаций. Таким образом, было проанализировано не менее 1000 клинических случаев, а общее количество выполненных процедур составило не менее 900, в том числе и в ряде случаев описаны долгосрочные результаты.

На основании обработанных данных установлена эффективность и безопасность регистрируемого изделия и принципов, лежащих в основе его действия.

«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия имеют сходные характеристики безопасности, описанные в общедоступной литературе для данной категории медицинских изделий.

При правильной эксплуатации риски применения соответствуют рискам для аналогичной медицинской продукции.

В целом, полученные данные демонстрируют надежность, эффективность и безопасность регистрируемого изделия в соответствии с заявленной в технической документации производителя.

На основе этих данных медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия показало себя соответствующим критериям качества, описанными в технической документации и рекомендовано к использованию в других медицинских учреждениях.

Оценка среднего срока службы

Ланцеты КоагуЧек Софткликс стерильные ланцеты.

Храните ланцеты в чистом, защищенном от экстремальных температур месте при обычной комнатной температуре. Не оставляйте их в нагретом автомобиле или в холодильнике.

Изделие остается стерильным 4 года, истечения срока годности см. на упаковке.

Оценка сведений о проводившихся клинически значимых корректирующих действиях, в том числе о приостановлении применения МИ, об изъятии из обращения МИ, об отзывах МИ.

По результатам поиска в открытых источниках сведений о проводившихся клинически значимых корректирующих действиях, в том числе о приостановлении применения МИ, об изъятии из обращения МИ, об отзывах МИ в международной клинической практике не обнаружено.

1. Анализ научной литературы и (или) неопубликованных данных и сообщений, соотнесенных с предназначенным производителем применением испытуемого МИ и предлагаемым методом его использования.

Нами проведен анализ литературных источников и данных в целях оценки безопасности и клинической эффективности изделия. Анализ и оценка проводились в соответствии с утвержденной программой оценки.

Данные получены из опубликованных литературных источников по вопросам безопасности и эффективности регистрируемого и подобных медицинских изделий. Литературные данные найдены в результате поиска по базам данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Кокрановская библиотека (<http://www.thecochranelibrary.com/>), научная электронная библиотека elibrary.ru (<http://elibrary.ru/querybox.asp?scope=newquery>), <http://www.ebscohost.com/biomedical-libraries/medline-complete>, <http://books-ingendaconnect.up.ru>, специализированной поисковая система <http://www.springerlink.com/medicine>, журналы [Oxford University Press](http://www.oxfordjournals.org/), Springer <http://www.springerlink.com/medicine>, и Elsevier на платформе ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>).

Процесс поиска и анализа состоял из следующих этапов (согласно утвержденной программе клинической оценки):

- определение ключевых слов для поиска литературы;
- выполнение поиска литературы;
- определение релевантных статей для включения в тему (согласно критериям включения/исключения);
- выполнение обзора релевантных статей
- выводы.

Два основных класса ключевых слов — относящиеся к описанию медицинского изделия (например, ланцеты др.) и описывающие рассматриваемую область (например, забор капиллярной крови др.)

Условия и параметры поиска регулируются для получения наиболее релевантного действительного доказательства для рассмотрения темы обзора или разработки.

При поиске использовались следующие критерии/ограничения.

Критерии включения:

- Статьи с доступными выдержками и имеющие отношения к исследованиям у человека.
- Ограничение поиска годом, предшествующим последнему обновлению темы. Для новых тем диапазон лет ограничен последними 5 годами, если автором темы не указаны иные условия.
- Можно ограничить поиск только взрослыми пациентами или только больными детского возраста.
- Рассматриваются статьи на английском и русском языке.

Критерии исключения:

- Статьи с тематикой отличной от изучаемой темы
- Статьи, содержащие только сводные отчеты или описания клинических случаев, исключаются из конечных результатов.
- Статьи без тезисов
- Статьи, в которых рассматривается медицинское изделие, которое не является аналогом (эквивалентом) для исследуемого изделия.
- Дублирующие статьи, которые сообщают о тех же данных, что уже включены в результаты поиска (т.е. одинаковый контент в статьях, опубликованных в различных журналах).
- Статьи из нерецензируемых журналов и источников.

Процесс анализа и оценки запротоколирован и представлен ниже.

Обзор литературы проводился по ключевым словам.

Ключевые слова поиска в литературных источниках в РФ:

- Ланцеты
- Забор капиллярной крови

А также по ключевым словам для поиска в иностранной научной литературе:

- Lancets
- Capillary blood sampling

Магдалена Собиэрей-Тиг (Magdalena Sobieraj-Teague), Долли Дэниэл (Dolly Daniel), Барбара Фарелли (Barbara Farrelly), Дуглас Когхлан (Douglas Coghlan), Александр Галлус (Alexander Gallus) / Точность и клиническая полезность портативных устройств CoaguChek S и XS при запуске варфарина в условиях охвата больниц / Журнал "Исследование тромбоза" 123 (2009) 909-913

КРАТКИЙ ОБЗОР

Цель: Оценить клиническую пригодность мониторов CoaguChek S и XS для измерения Международного нормализованного отношения (МНО) при запуске варфарина в сообществе пациентов.

Методы: МНО у последовательных пациентов, начинавших варфарин плюс эноксапарин, измеряли в лаборатории и в капиллярной крови в домашних условиях с использованием CoaguChek S или устройств по месту лечения (РОС). МНО измеряли ежедневно до > 2.0 для 2 последовательных чтений. Для сравнения РОС с лабораторными МНО были получены линейная регрессия и граф Бланда-Альтмана. Вычислялись процентные значения РОС измерений в пределах 0.5 и 0.8 единицы лабораторных МНО < 2.0 , $2.0 - 3.5$ и > 3.5 . Клиническую полезность оценивали с использованием ранее сообщенных критериев.

Результаты: 200 CoaguChek S и 337 CoaguChek XS результатов были получены от 5198 пациентов, соответственно, и в паре с лабораторными значениями. Корреляция была приемлемой между CoaguChek S и лабораторными МНО ($r^2 = 0.7732$), а также превосходной между CoaguChek XS и лабораторными МНО ($r^2 = 0.9514$). Графики Бланда-Альтмана показывали возрастающую разницу между лабораторными МНО выше 3.0 для МНО CoaguChek S, но с систематическим уклоном с увеличением МНО CoaguChek XS. 83.5 % CoaguChek S и 93.5 % M CoaguChek XS находились в пределах 0.5 единиц от лабораторного МНО. 90 % CoaguChek S и 99.4 % МНО CoaguChek XS находились в пределах 0.8 единиц от лабораторного МНО. Клиническая согласованность наблюдалась в 89 % и 99.7 % случаях по расширенным критериям и 82 % и 99.7 % случаях по узким критериям при использовании CoaguChek S и CoaguChek XS, соответственно.

Выводы: CoaguChek XS подходит для амбулаторного мониторинга МНО при запуске варфарина.

Введение

Для эффективного и безопасного применения варфарина и других антагонистов витамина К необходимо точное измерение Международного нормализованного отношения (МНО), поскольку результаты лечения оптимизированы в узком терапевтическом окне 2.0 - 3.0. Результаты испытаний должны быть легко и быстро доступны, особенно при запуске варфарина, так как потребность в дозе варьируется в широких пределах между пациентами и может колебаться из-за коморбидности или взаимодействия с другими лекарственными средствами. Лечение часто начинается вместе с гепарином, и ежедневная доза варфарина

корректируется с использованием согласованных протоколов, где МНО ежедневно контролируется до достижения целевых уровней.

Расширяется использование служб аутрич-терапии в больницах для начала терапии варфарином при венозных тромбозах или фибрилляции предсердий. Программа «Больница дома» (Н@Н) Службы здравоохранения Южной Аделаиды (Southern Adelaide Health Service) является типичным примером, когда квалифицированные медицинские сестры посещают подходящих пациентов на дому или на рабочем месте.

Устройства РОС для измерения МНО предлагают большие преимущества в этой клинической практике. Их точность и клиническая польза при хронической поддерживающей терапии варфарином хорошо описаны для значений МНО до 3, но ни в одном из исследований не была проведена специальная оценка этих устройств во время начала дозы, при одновременной терапии гепарином, и ежедневные изменения относительных концентраций факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, могут влиять на характеристики эффективности.

Теперь мы сообщаем о точности и клинической пользе двух различных РОС устройств, CoaguChek S и CoaguChek XS, оцениваемых последовательно, при запуске терапии варфарином в условиях Н@Н, вместе с низкомолекулярным гепарином (НМГ), после венозной тромбэмболии или недавнем протезировании клапана или фибрилляции предсердий, где тестирование МНО проводилось в домашних условиях обученным медсестринским персоналом.

Методы

Исследуемые

В исследование были включены все пациенты старше 18 лет, обратившиеся к службе Н@Н в течение периода исследования, для введения нового лечения варфарином, которые получали сопутствующий эноксапарин. Пациенты были исключены, если они начали применять варфарин без одновременного применения эноксапарина (некоторые пациенты с AF). Мы также исключили пациентов, которые находились на установленном лечении варфарином, и были назначены из-за субтерапевтического уровня МНО, и пациентов, у которых лечение варфарином прерывалось для хирургического вмешательства или другой процедуры. Пациенты, не подходящие для ухода на дому по Н@Н, не были включены в исследование.

Таблица 1

Характеристики пациентов.

	CoaguChek S	CoaguChek XS
Исследуемые (парные результаты тестов)	57 (200)	98 (337)
Средний возраст, в годах (диапазон)	68 (18-92)	66 (20-92)
Женщины/Мужчины	26/31	44/54
Дней в Н@Н (медиана/диапазон)	3 (1-8)	4 (1-19)
Фибрилляции предсердий	31	35
Легочная эмболия	7	19
Тромбоз глубоких вен	13	26
Искусственный клапан	2	12
Прочее	4	6

Пациентов направили в Н@Н из отделения неотложной помощи для начала антикоагуляционного лечения в амбулаторных условиях или в стационарных отделениях при выписке после начала приема варфарина в больнице. Показания к лечению включали

венозную тромбоземболию (тромбоз глубоких вен и эмболию легочной артерии), фибрилляцию предсердий и недавнюю операцию по протезированию клапанов сердца.

Портативные устройства

CoaguChek S («Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Мангейм, Германия) использует электромагнитное поле для измерения протромбинового времени (РТ). Каждую целую кровь наносят на полосу реагентов, содержащую тромбопластин головного мозга кролика, со значением ISI (Международный индекс чувствительности) приблизительно 2.0. Переменное магнитное поле заставляет включенные частицы железа колебаться, и конечная точка достигается, когда образование сгустка обездвиживает частицы. Устройство проверено для диапазона МНО от 0.6 до 8.0, но может переоценивать МНО при значениях > 3 . CoaguChek S чувствителен к гепарину *in vitro*, и устройство не рекомендуется для мониторинга МНО у пациентов, получающих терапию гепарином.

Недавно выпущенный CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Мангейм, Германия) отличается от своего предшественника как методом измерения МНО, так и используемым реагентом тромбопластина. Устройство использует электрохимический метод и человеческий рекомбинантный тромбопластиновый реагент со значением ISI, близким к 1.0, для измерения МНО. Тромбопластин активирует коагуляцию в образце крови, приводя к образованию тромбина, который расщепляет пептидный субстрат для генерирования электрического сигнала. Производитель заявляет, что CoaguChek XS нечувствителен к нефракционированному гепарину и НМГ *in vitro* на терапевтических уровнях. Это не было оценено независимо в клинических исследованиях.

РОС устройства эксплуатировались шестнадцатью медсестрами, занятыми в программе Н@Н. Все медсестры были преданными, опытными сотрудниками Н@Н, которые прошли подготовку по использованию РОС устройств и были оценены как компетентные в использовании этих устройств. Два CoaguChek S и четыре анализатора CoaguChek XS использовались в течение периода исследования в домах или на рабочих местах пациентов для получения показаний МНО на образцах капиллярной крови (укол пальца). Медсестра также собирала образцы венозной крови для измерения МНО в лаборатории Медицинского центра Флиндерс, как описано ниже. Данные собирались перспективно в течение двух отдельных периодов времени. Оценка CoaguChek S проводилась в период с января по август 2005 года, и CoaguChek XS в период с января 2006 года по сентябрь 2006 года.

Измерение МНО и корректировка дозы Варфарина

С января 2005 по август 2005 и с января 2006 по июль 2006 у всех испытуемых были парные измерения их МНО с использованием РОС устройства в лаборатории, и корректировка дозы варфарина производилась на основе лабораторного МНО. С августа по сентябрь 2006 г. МНО выполнялся с использованием только анализатора CoaguChek XS и доза варфарина корректировалась на основании результатов определения РОС, если только показатель РОС МНО не был > 3.0 , в этом случае для лабораторного измерения был собран образец венозной крови, и доза варфарина была скорректирована на базе лаборатории МНО. Все пары МНО были включены в анализ.

В течение периода исследования, МНО ежедневно измерялись медсестрами Н@Н. МНО измеряли по цельной крови, полученной при уколах пальцев, используя CoaguChek S и CoaguChek XS в соответствии с рекомендациями производителя. Все лабораторные измерения МНО проводились на обедненной тромбоцитами плазме с использованием "ЭйСиЭл Футура Плас" (ACL Futura Plus) ("Контрольно-измерительная лаборатория"

(Instrumentation Laboratory), Италия) и "Фромборел Эс" (Thromborel S) ("Дейд Беринг" (Dade Behring), Германия). 4.5 мл венозной крови для лабораторных исследований собирали в вакуумизированные пробирки с резиновыми пробками, содержащие 0.5 мл 3.2 % цитрата натрия, и транспортировали в изолированных контейнерах (от 18 °С до 24 °С) в лабораторию Медицинского центра Флиндерс, где их анализировали в течение 5 часов от сбора крови.

Корректировка дозы варфарина производилась гематологом (DD или MS) с помощью ранее подтвержденного возрастного алгоритма, который связывал каждую вечернюю дозу с последующим результатом МНО утром. Цель МНО была 2 - 3 для всех исследуемых. Эноксапарин назначался в терапевтической дозе (1 мг/кг два раза в день или 1.5 мг/кг ежедневно) и прекращался, когда МНО был > 2.0 в течение > 2 последовательных дней. Пациенты были выписаны из Н@Н после того, как они прекратили прием эноксапарина, а их доза варфарина оставалась терапевтической в течение двух последовательных дней. При выписке пациентов направляли на постоянный медицинский мониторинг их МНО и дозирование варфарина.

Статистический анализ

Microsoft Excel был использован для записи спаренных результатов МНО, построения графика РОС МНО против лабораторных МНО для линейного регрессионного анализа и получения графика Бланда-Альтмана. Проценты парных измерений МНО, в 0.5 единиц МНО друг от друга и в пределах 0.8 единиц МНО друг от друга, рассчитывались для лабораторных значений МНО $< 2.2 - 3.5$ и > 3.5 единиц МНО (которые соответствуют границам, которые могут вызвать изменение дозировки).

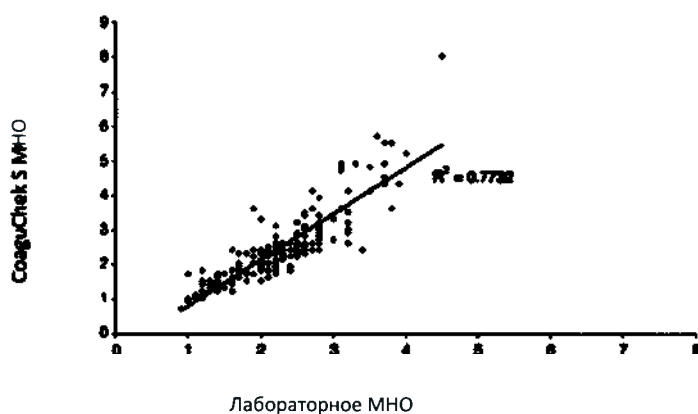


Рис. 1. CoaguChek S: Линейный регрессионный анализ результатов парных МНО, полученных с использованием РОС устройства и в лаборатории

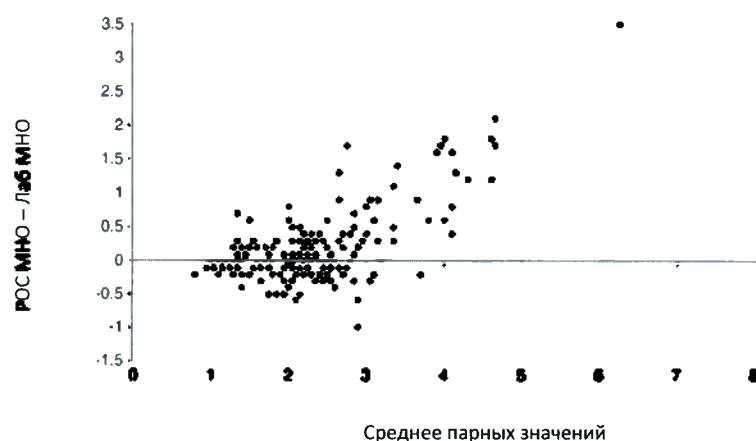


Рис. 2. CoaguChek S: График Бланда-Альтмана для МНО, полученных с использованием РОС устройства и в лаборатории.

Клиническая польза результатов РОС МНО оценивалась с использованием критериев «расширенной» и «узкой» клинической согласованности, как описано Дукетис (Douketis) и др. Результаты удовлетворяли критериям «расширенной» согласованности, если и РОС результаты, и лабораторные МНО результаты находились в пределах, выше или ниже целевого диапазона от 2 до 3 или один результат был в пределах целевого диапазона и отличался от других < 0.5 МНО единиц. Считалось, что они имели «узкую» согласованность, если оба показания были между 2 - 3, или ниже целевого диапазона и в пределах 0.4 единиц друг от друга, или выше целевого диапазона и в пределах 0.8 МНО единиц друг от друга, или если одно значение находилось в пределах целевого диапазона, а другое - в пределах 0.5 МНО единиц.

Этическое одобрение

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Медицинского центра Флиндерс.

Результаты

CoaguChek S

200 пар CoaguChek S и лабораторных результатов МНО были собраны от 57 пациентов (26 женщин и 31 мужчины). Средний возраст был 68 лет (диапазон от 18 до 92 лет). Показания для антикоагуляции приведены в Таблице 1. Среднее значение МНО первого дня было 1.7 (SD 0.73).

Среднее значение РОС МНО было 2.42 (SD 0.68), а среднее лабораторное МНО было 2.20 (SD 1.05). Линейный регрессионный анализ обнаружил хорошую корреляцию между двумя показателями ($r = 0.7732$) (Рис. 1). На графике Бланда-Альтмана было показано увеличение разницы между МНО РОС и лабораторным для значений МНО > 3.0 (Рис. 2).

В целом, 83.5 % показаний РОС МНО находились в пределах 0.5 от соответствующего лабораторного показателя МНО, а 90.0 % были в пределах 0.8 от лабораторного результата (Таблица 2). Клиническая согласованность была показана 89.0 % данных при оценке с

использованием "расширенных" критериев, и 82.0 % при использовании "узких" критериев (6) (Таблица 4).

Таблица 2

Согласованность CoaguChek S с лабораторным МНО при повышенных уровнях лабораторных МНО.

Лабораторные (Количество значений)	МНО РОС лабораторного ≤ 0.5 МНО единиц	отличающееся МНО ≤ 0.8 МНО единиц	от РОС на лабораторного ≤ 0.8 МНО единиц	от на
	Количество (%) значений		Количество (%) значений	
< 2 (n = 69)	64 (92.8)		68 (98.6)	
2 - 3.5 (n = 121)	101 (83.5)		108 (89.3)	
> 3.5 (n = 10)	2 (20.0)		4 (40.0)	
Итого (n = 200)	167 (83.5)		180 (90.0)	

CoaguChek XS

337 пар CoaguChek XS и лабораторных результатов МНО были получены от 98 пациентов (44 женщин и 54 мужчин). Средний возраст был 66 лет (диапазон от 20 до 92 лет). Показания для антикоагуляции приведены в Таблице 1. Среднее значение МНО первого дня было 1.5 (SD 0.44).

Среднее значение РОС МНО было 2.41 (SD 0.99), а среднее лабораторное МНО было 2.50 (SD 0.99). Линейный регрессионный анализ обнаружил хорошую корреляцию между двумя измерениями ($r = 0.9514$) (Рис. 3). На графике Бланда-Альтмана не было систематического отклонения результатов РОС при увеличении среднего МНО (Рис. 4). В целом, 93.5 % показаний РОС МНО находились в пределах 0.5 от соответствующего лабораторного показателя МНО, а 99.4 % были в пределах 0.8 от лабораторного результата (Таблица 3). Клиническая согласованность была показана 99.7 % данных при оценке с использованием "расширенных" критериев, и 99.4 % при использовании "узких" критериев (6) (Таблица 4).

Обсуждение

Программы поддержки пациентов, такие как Н@Н, могут обеспечить безопасную и эффективную передачу антикоагулянтного лечения от больницы к населению, и помочь избежать или сократить продолжительность пребывания в больнице. Это значительно сокращает расходы на медицинское обслуживание и помогает защитить удобство пациентов.

РОС МНО устройства обладают потенциалом для повышения эффективности и результативности общинных программ инициации варфарина. Результаты РОС МНО доступны в течение нескольких минут, что позволяет немедленно корректировать дозу лично и уменьшает вероятность ошибок, возникающих из-за ухудшения качества образца во время транспортировки, задержек связи и недоразумений. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие использование измерения РОС МНО у пациентов с хронической поддерживающей терапией варфарином в профессиональных и домашних условиях до настоящего времени, польза РОС устройств во время начала варфарина не была проверена.

Во время инициации варфарина препарат обычно используется вместе с гепарином до тех пор, пока МНО не станет стабильным и > 2.0 , что обычно происходит после 5 - 7 дней

терапии гепарином. Существует недостаточное количество данных относительно эффективности РОС устройств для пациентов, получающих варфарин и гепарин. Оценивая более раннюю модель, РОС устройство CoaguChek, Филип (Philips) и др. наблюдали, что расхождение между РОС и лабораторным МНО было значительно выше у пациентов, получавших варфарин и НМГ, чем у пациентов только на варфарине. В противоположность этому Рейсс (Reiss) и др. сообщали, что сопутствующий НМГ не влиял на работу РОС устройства CoaguChek, но исключили данные в течение первых 3 дней начала варфарина.

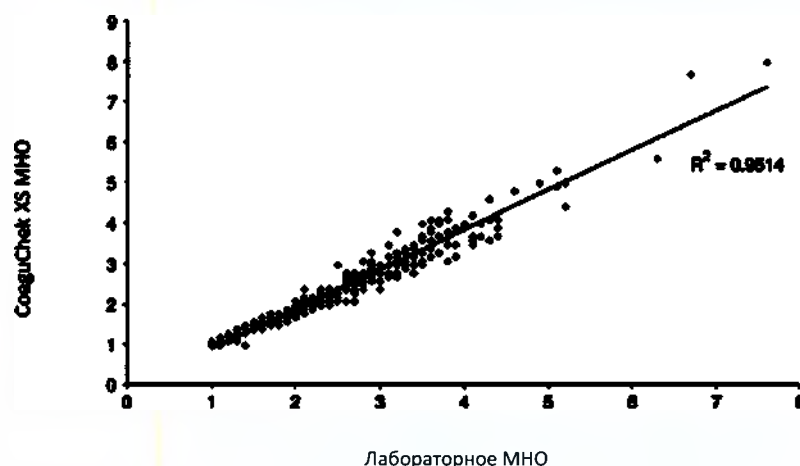


Рис. 3. CoaguChek XS: Линейный регрессионный анализ результатов парных МНО, полученных с использованием РОС устройства и в лаборатории.

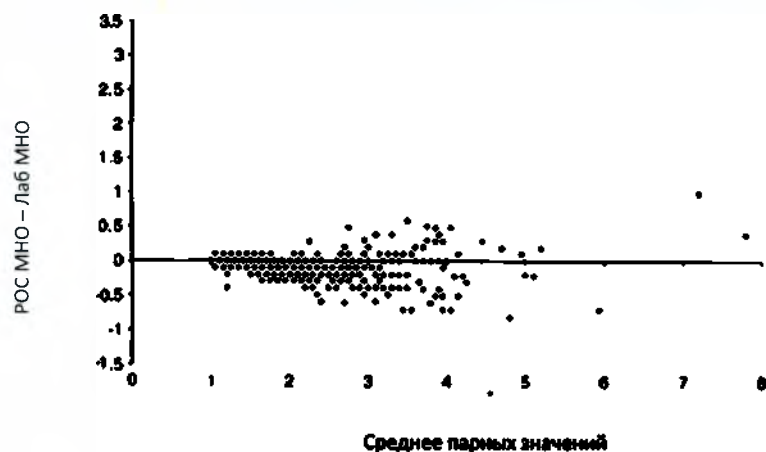


Рис. 4. CoaguChek XS: График Бланда-Альтмана для МНО, полученных с использованием РОС устройства и в лаборатории.

Производитель утверждает, что более новый CoaguChek XS является точным в настройке сопутствующей терапии НМГ и, таким образом, подходит для мониторинга МНО во время начала варфарина, но это ранее не оценивалось независимо.

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Мы обнаружили отличную корреляцию между CoaguChek XS и лабораторными значениями МНО для уровней МНО до 8, используя как линейную корреляцию, так и графики Бланда-Альтмана. В нашем исследовании участок Бланда-Альтмана показал, что для устройства CoaguChek XS не было потери точности РОС контроля МНО по сравнению с лабораторными значениями МНО по мере увеличения величины измеренного МНО. Наше исследование показало приемлемую точность устройства CoaguChek S для значений МНО < 3 , однако для значений МНО > 3 устройство CoaguChek S работало хуже.

Это исследование было перспективно в двух временных периодах. Первый период был выполнен с использованием CoaguChek S, который был в то время последней моделью Roche. По завершении этой части исследования была выпущена модель CoaguChek XS, которая вытеснила модель CoaguChek S, и поэтому мы решили провести вторую фазу исследования, используя новый анализатор. Хотя мы теперь используем новую модель CoaguChek XS, CoaguChek S по-прежнему является широко используемым устройством, и поэтому мы представляем данные для обоих РОС устройств в этой статье.

Таблица 3

Согласованность CoaguChek XS с лабораторным МНО при повышенных уровнях лабораторных МНО.

Лабораторные (Количество значений)	МНО РОС отличающееся от лабораторного 0.5 МНО единиц (%) значений	от РОС отличающееся от лабораторного 0.8 МНО единиц Количество значений	от отличающееся от Количество (%)
< 2 (n = 100)	100 (100)	100 (100)	
2 - 3.5 (n = 190)	181 (95.3)	190 (100)	
> 3.5 (n = 47)	34 (72.3)	45 (95.7)	
Итого (n = 337)	315 / (93.5)	334 (99.4)	

Это исследование представляет собой оценку новой технологии, ведущей к изменению клинической практики. Наша практика до начала исследования заключалась в том, чтобы собрать венозный образец для лабораторного измерения МНО и скорректировать дозу варфарина на основе лабораторного МНО. После завершения исследования мы теперь регулярно представляем значения РОС МНО и корректируем дозу варфарина на основе РОС МНО. После того, как значение МНО ≥ 2 , мы собираем образец венозной крови для лабораторного тестирования, чтобы подтвердить, что показания РОС надежны до прекращения эноксапарина. Мы продолжаем эноксапарин в течение, как минимум, 5 дней и до тех пор, пока МНО не будет > 2 в течение двух последовательных дней. Несмотря на то, что мы продемонстрировали высокую точность измерения РОС МНО, особенно с устройством CoaguChek XS, следует проявлять осторожность, полагаясь исключительно на РОС измерения. Редкие отдельные пациенты демонстрируют своеобразное, но постоянное несоответствие между РОС и лабораторным МНО.

Таблица 4

Клиническая согласованность МНО, полученная с использованием устройств CoaguChek S и CoaguChek XS с МНО, измеренным в лаборатории.

	Согласованность с узким критерием %	Согласованность с широким критерием %
CoaguChek S	82.0	89.0

Вывод

РОС устройство CoaguChek XS подходит для Н@Н мониторинга МНО во время начала варфарина у пациентов, получающих терапевтическую дозу эноксапарина. РОС устройство CoaguChek S менее пригодно для мониторинга МНО у пациентов, начинающих варфарин.

Майк Грейди (Mike Grady), Майкл Пино (Mitchel Pineau), Мэри Кейт Пинес (Mary Kate Pynes), Лоуренс Б. Катс (Laurence B. Katz), Барри Гинсберг (Barry Ginsberg) / Клиническая оценка методов рутинного забора пробы крови у пациентов с сахарным диабетом: Влияние прокола пальца на объем крови и боль / Журнал диабетической науки и технологии" 2014, Том. 8(4) 691-698

Краткий обзор

Вводная информация: Существует мнение, что пациенты с диабетом борются за получение достаточного количества крови для заполнения тест-полосок для определения уровня глюкозы, в том числе полосок с требованиями заполнения 1 мкл. Цель этого исследования состояла в том, чтобы определить объем крови, выделяемый, когда эти пациенты выполняют обычные проколы пальцев, используя их собственное устройство для прокалывания и технику забора проб, и оценить взаимосвязь между объемом крови и болью.

Методы: Шестьдесят четыре пациента (сахарный диабет 1-го или 2-го типа) выполняли 8 проколов пальцев, используя собственное ланцетное устройство, предпочтительную установку глубины и методику прокалывания. Использовались восемь различных коммерчески доступных систем прокалывания (8 пациентов/систему). Объем крови и воспринимаемая боль регистрировались после каждого прокола пальца.

Результаты: Средний объем крови у всех пациентов составил 3.1 мкл (512 проколов пальцев), при этом 97 % пациентов имели среднее значение ≥ 1.0 мкл крови. Не было корреляции между болевой реакцией и объемом выделенной крови. Почти все пациенты согласились, что они могут легко и комфортно получить 1 мкл образца крови, и большинство пациентов фактически предпочли больший размер капли, чтобы облегчить забор пробы и избежать потери полосок.

Вывод: Эти результаты представляют доказательства среди 8 ланцетных систем, которые бросают вызов нынешним представлениям о том, что пациенты с диабетом борются за получение достаточного количества образцов крови для заполнения большинства тест-полосок, в том числе с заполнением 1 мкл, и что получение больших объемов крови является более болезненным. Эти результаты согласуются с предыдущей литературой, предполагающей, что пациенты не получают реальных преимуществ от полосок с очень маленьким объемом, обычно предпочитают размер капли крови, который позволяет им уверенно заполнять свою тест-полоску.

Ключевые слова

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

объем крови, боль, диабет, прокалывание, самоконтроль уровня глюкозы в крови

Самоконтроль уровня глюкозы в крови (SMBG) с использованием пальцев или альтернативных участков забора крови для получения крови, обеспечивает важную для гликемического контроля информацию для пациентов с диабетом, и существующие руководства рекомендуют соответствующее тестирование для таких пациентов. Кроме того, в недавней публикации описана сильная связь между более высокой частотой SMBG и низкими уровнями гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}), подчеркивая необходимость для пациентов выполнять проколы пальца, и усиливая потребность в большем количестве данных о заборе проб крови, учитывая

его важную роль в SMBG. Недавний обзор Хейнемэн и Боекер (Heinemann и Boecker) обобщил технологии прокалывания и дал представление о заборе крови из пальца. Авторы поставили вопрос «Какого размера капля крови нам нужна?» и предположили, что обработка объемов крови менее 1 - 2 мкл на регулярной основе непрактична для большинства пользователей из-за нарушенного зрения и ловкости. Кроме того, авторы предположили, что из-за малого диаметра капли крови, которая меньше 1 - 2 мкл, существует вероятность рассогласованности при попытке заполнить полоску, что приводит к размазыванию образца и, возможно, к порче полосок.

Авторы пришли к выводу, что пациенты действительно не пользуются заявленными претензиями производителей о "низком объеме полосок". Несмотря на практические проблемы, поднятые этой обзорной статьей об обработке меньших капель крови, остается широко распространенным мнение о том, что многие пациенты борются за образование объема капель крови ≥ 1 мкл.

Таблица 1. Ланцетное устройство и калибры ланцета.

Группа ланцета	Кол-во пациентов	Производитель	Автоматический ланцет	Калибр ланцета	Настройка глубины
1	8	"Менарини" (Menarini)	Glucosject Dual S	30	0-6
2	8	"Рош" (Roche)	Accu-Chek FastClix	30	0.5-5.5
3	8	"Рош" (Roche)	Accu-Chek Multiclix	30	0.5-5.5
4	8	"Байер" (Bayer)	Microlet 2	28	1-5
5	8	"Эббот" (Abbott)	EasyTouch	28	1-8
6	8	"Эббот" (Abbott)	FreeStyle Flash	28	1-4
7	8	"ЛайфСкан" (LifeScan)	OneTouch Delica	30	1-7
8	8	"РилайОн" (ReliOn)	ReliOn Lancer	30	1-5

Это понимание может быть особенно распространено в отношении пациентов, которые привыкли использовать тест-полоски, которые указывают на необходимый низкий объем

крови (0.3 или 0.6 мкл). Предполагается, что такие пациенты могут регулярно выдавливать меньшие объемы крови, потому что они знают, что их полоска требует менее 1 мкл крови.

Чтобы исследовать эти мнения и охарактеризовать фактический объем крови, мы специально набирали пациентов (56 из 64), которые в настоящее время используют тест-полоски для определения уровня глюкозы, которые требуют только 0.3 или 0.6 мкл крови. Кроме того, для изучения влияния скарификатора мы набирали пациентов, использующих широкий спектр современных автоматических ланцетов. Другим распространенным мнением является то, что генерирование больших объемов крови (≥ 1 мкл) во время прокола пальца будет вызывать большую боль, чем при меньших объемах крови. Таким образом, текущее исследование также оценивает, существует ли связь между объемом крови, выделенным после обычных проколов крови и болью, воспринимаемой пациентом.

Методы

Это одно-центровое, открытое, нерандомизированное клиническое исследование предназначалось для имитации обычных методов забора проб крови пациентов с диабетом. Исследование было одобрено соответствующим Наблюдательным советом, и все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании до начала исследования. Пациенты были в возрасте от 18 до 75 лет, имели диабет 1 типа или 2 типа и выполняли SMBG не реже двух раз в день не менее чем за 6 месяцев до исследования. Все пациенты использовали имеющиеся в продаже автоматические ланцеты. Двадцать девять пациентов в настоящее время используют 1 из 8 систем прокалывания, включенных в исследование. Остальным 35 пациентам была назначена система для использования дома, в течение по крайней мере 1 недели, до второго посещения, чтобы убедиться, что они хорошо владеют устройством прокалывания и считаются текущими пользователями устройства.

Исследование было проведено за 2 посещения в 1 центре компанией FACET Technologies (Атланта, Джорджия, США). Во время первого визита пациенты согласились принять участие, были оценены с помощью критериев включения/исключения, и была собрана демографическая информация. Второе посещение состояло из максимум 12 событий, связанных с ланцетами (на утверждение Наблюдательного совета) и завершения обследования. Пациенты приносили свои ланцетные устройства во 2 посещение и использовали ту же настройку глубины, которая обычно использовалась дома для прокола. Кроме того, им было предписано выдавить капиллярную кровь с их пальцев, используя тот же метод, который они обычно используют у себя дома и согласованность с инструкциями конкретного устройства для прокалывания.

Это минимизировало любые отклонения, которые могли появиться из-за предписанной глубины прокалывания или назначенной конкретной методики взятия крови. Восемь различных устройств для прокалывания (Таблица 1) использовались 8 различными пациентами на одно устройство. Пациентов просили выполнить 8 отдельных проколов, используя обе стороны 2 пальцев на каждой руке. Порядок и часть используемого пальца были рандомизированы среди пациентов.

Как только капля крови была сформирована на пальце пациента, медсестра исследования собирала кровь в одну или две калиброванные стеклянные капиллярные трубки калибра 5 мкл. Затем капиллярную трубку помещали в калиброванную линейную шкалу с 5 мкл (с шагом 0.1 мкл), и значение медсестры считывали и записывали. До 10 мкл крови, образующейся на поверхности кожи, было собрано медсестрой у каждого пациента. Любая дополнительная кровь не использовалась для обеспечения того, что крайние показатели сбора крови не искажали данные. На основании предыдущих анализов системы измерения, стандартное отклонение для этого метода сбора составило 0.15 мкл, с дисперсией забора крови в 8.28 %. Случаи прокола, которые продуцировали < 0.3 мкл, считались безуспешными, потому что пациентам в домашней обстановке необходимо было получить

достаточное количество крови, чтобы заполнить их тест-полоску, и пациентам было поручено до 4 проколов (с каждой стороны 2 разных пальцев), чтобы достичь объемов крови ≥ 0.3 мкл. После каждого прокола пациенты оценивали свою испытанную боль, используя хорошо установленную шкалу боли Грейсли (Gracely) от 0 до 20 баллов (Таблица 2).

Статистический анализ

Статистика в основном описательная для средних объемов крови $\pm$ стандартные отклонения и медианы. Средние объемы крови рассчитывались для каждого пациента, которые затем использовались для определения среднего объема крови у всех 64 пациентов. Пропорции объема крови изучались с использованием критерия успеха ≥ 1.0 мкл среднего объема крови среди пациентов. Для оценки объема крови для всех ланцетных систем и пациентов в ланцетных системах использовали тест ANOVA с уровнем значимости 0.5. Болевые реакции коррелировались с объемом крови и настройкой глубины, используя коэффициент корреляции Пирсона. Результаты исследования были описаны с использованием пропорций.

Таблица 2. Шкала боли Gracely.

Оценка	Описание боли
20	
19	
18	Чрезвычайно интенсивная
17	Очень интенсивная
16	Интенсивная
15	Сильная
14	
13	Немного интенсивная
12	Почти сильная
11	Умеренная
10	
9	
8	Легкая
7	Очень легкая
6	
5	Слабая
4	Очень слабая
3	
2	
1	Едва ощутимая

Таблица 3. Демография пациентов (N = 64).

	n (%%)
Пол	
Женщины	33 (51.5)
Мужчины	31 (48.4)
Возраст, л	
21-30	9 (14.1)
31-40	6 (9.4)
41-50	16 (25.0)
51-60	19 (29.7)
61-70	10 (15.6)
≥ 71	4 (6.3)
Тип диабета	
1 типа	24 (37.5)
2 типа	40 (62.5)
Лекарственный режим	
Как инсулин, так и пероральный	11 (17.2)
Только инсулин	28 (43.8)
Только перорально	19 (29.7)
Ни то, ни другое	6 (9.4)
Частота тестирования	
2 раза в день	34 (53.1)

0	Отсутствие болевого ощущения	3 раза в день	7 (10.9)
		4 раза в день	9 (14.1)
		5 раз в день	8 (12.5)
		≥ 6 раз в день	6 (9.4)
Результаты		Мозолистые пальцы	
Пациенты		Да	9 (14.1)
		Нет	55 (85.9)

Все 64 пациента завершили исследование. Базовые характеристики приведены в Таблице 3. Было 37.5 % пациентов, у которых был диабет 1 типа, и у 62.5 % был диабет 2 типа. Частота теста SMBG была не менее двух раз в день у всех пациентов, причем 46.9 % - ≥ 3 раз в день.

Характеристика объема крови

Шестьдесят четыре пациента выполняли 512 проколов пальцев, всегда используя собственную установку глубины. Описательная статистика объема крови пациента показана в Таблице 4. Средний объем крови у всех 64 пациентов составил 3.1 ± 2.1 мкл. Повторные или вторые проколы требовались (по протоколу) у 11 пациентов (88 случаев прокола), когда первоначальный объем был меньше 0.3 мкл. Средний объем крови у этих случаев проколов составил 2.9 ± 2.4 мкл. Средний объем крови, собранный у 53 пациентов, у которых наблюдались только проколы с первого раза (424 случая), составлял 3.1 ± 2.0 мкл. Средний объем крови составил 2.7 мкл по всем 64 пациентам. Средний объем крови у пациентов, которым требовалось повторное прокалывание, составил 2.3 мкл (Таблица 4).

Пациенты выполняли, по меньшей мере, 8 проколов пальцев, рандомизированных среди 3 пальцев на каждой руке, и использовали обе стороны каждого пальца. 97 % пациентов (62/64), которые выдавали среднее значение ≥ 1.0 мкл крови, исходя из того, что выполняли не менее 8 проколов отдельных пальцев (Рисунок 1).

Тест ANOVA показал, что не было значительного вклада системы прокалывания на индивидуум (Рисунок 1) или средний объем крови ($F = 1.623$, $P = 0.15$) (Таблица 5). В дополнение к средним объемам крови для каждого пациента индивидуальные данные об объеме крови показаны для каждого из 512 отдельных проколов пальцев у 64 пациентов (Рисунок 2). Пациенты использовали предпочтительную настройку глубины прокола, которая варьировалась между устройствами и пациентами (данные не показаны). Несмотря на отсутствие прямого соответствия параметров глубины для 8 различных устройств, и хотя мы не измеряли фактическую глубину проникновения всех 8 устройств, используемых в исследовании, статистически значимой корреляции между используемым значением глубины и объемом крови не было ($r = 0.135$, $P = 0.29$) (Рисунок 3).

Ассоциация объема крови с установкой глубины и испытываемой болью

Средний показатель боли по всем 512 случаям прокалывания составил 3.96 по шкале боли Gracely (соответствует "очень слабой боли") и варьировался от 0 до 17 (Рисунок 4). Связь между собранным объемом крови и болевым ответом отсутствовала ($r = -0.054$, $P = 0.67$), с менее 0.01 % дисперсии данных, отнесенных к этой взаимосвязи (Рисунок 5). Аналогично, не

было статистически значимой корреляции ($r = 0.164$, $P = .19$) между установкой глубины и болью, сообщенной пациентом (Рисунок 6).

Таблица 4. Резюме сбора объема крови пациента.

	Все проколы ^а	Один прокол ^б	Повторный прокол ^с
Кол-во пациентов	64	53	11
Кол-во проколов пальцев	512	424	88
Объем крови, мкл			
Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	3.1 ± 2.1	3.1 ± 2.0	2.9 ± 2.4
Медиана	2.7	2.7	2.3

Каждый пациент выполнял как минимум 8 проколов пальцев (событие прокола)

Одиннадцати пациентам потребовались повторные попытки прокола чтобы выдавить ≥ 0.3 мкл. Данные объемов были записаны только для второй попытки прокола пальцев у этих пациентов.

^аСредний объем крови на пациента использовался для расчета среднего и медианного объема крови у всех 64 пациентов.

^бСредний и медианный объем крови, рассчитанный с использованием всех 424 проколов пальцев.

^сСредний и медианный объем крови, рассчитанный с использованием всех 88 проколов пальцев.

Таблица 5. Объемы крови, собранные среди 8 разных ланцетных устройств.

Группа автоматического ланцета	n	Объем крови, среднее $\pm$ стандартное отклонение, мкл
Glucosject Dual S	8	3.0 ± 1.4
Accu-Chek FastClix	8	2.5 ± 1.3
Accu-Chek Multiclix	8	3.0 ± 1.2
Microlet 2	8	4.6 ± 1.4
EasyTouch	8	2.7 ± 1.6
FreeStyle Flash	8	2.6 ± 1.6
OneTouch Delica	8	3.1 ± 1.7
ReliOn Lancer	8	3.0 ± 1.5

Группа автоматического
ланцета

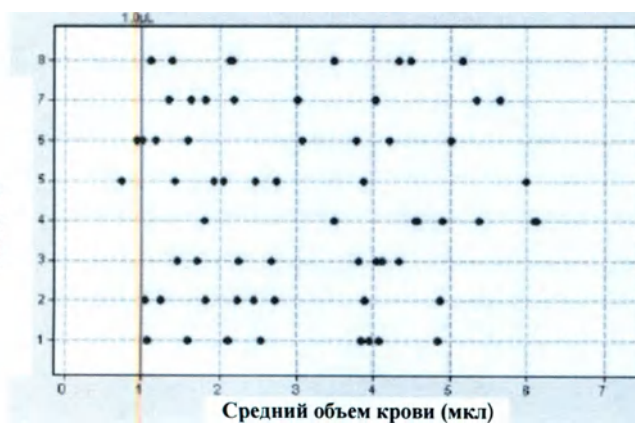


Рисунок 1. Средний объем крови прокола пальца по всем 64 пациентам в сравнении с группой ланцета (см. Таблицу 1 для групп ланцетных устройств)

Каждая точка данных представляет собой среднее из 8 проколов пальцев на пациента для этого прокалывающего устройства. Некоторые точки данных могут быть закрыты несколькими одинаковыми средними объемами крови для конкретного ланцетного устройства.

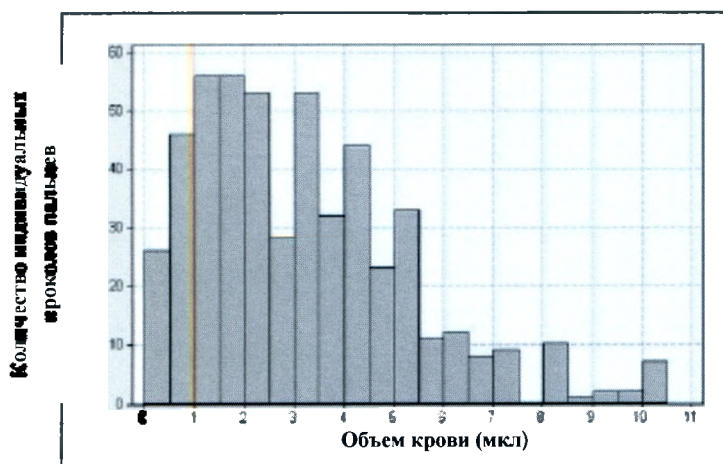


Рисунок 2. Индивидуальные объемы крови от прокола пальца, собранные в 512 отдельных проколах пальцев (8 пальцев на пациента на 64 пациента).

Отзывы пациентов исследования о заборе проб крови и боли

Для облегчения ответов пациентов обследования была предоставлена визуальная карта, сравнивающая объем крови в микролитрах с размером капли крови до того, как пациенты завершили исследование (Рисунок 7). Таблица 6 показывает, что 97 % пациентов согласны с тем, что они могут легко и комфортно получить более 1 мкл крови для заполнения полоски, а 97 % также согласились с тем, что получение достаточного количества крови было быстрым и легким. Более того, 89 % пациентов согласились с тем, что получение достаточного количества крови для заполнения тест-полоски в 1 мкл не было болезненным.

Кроме того, 80 % и 79 % пациентов, соответственно, согласились с тем, что заполнение их полосок с использованием больших капель крови (> 1 мкл) помогло им избежать порчи полосок или повторного прокалывания. Кроме того, 77 % ответили, что на самом деле они предпочитают большую каплю крови, чтобы не портить полоски.

Безопасность

Не сообщалось о непредвиденных побочных эффектах, связанных с устройством.

Обсуждение

Основная цель исследования состояла в том, чтобы исследовать предвзятое мнение относительно выдавливаемого объема крови у пациентов, выполняющих проколы пальцев во время SMBG. Исследование показало, что средний объем крови, собранный у 64 пациентов, составил 3.1 мкл. Этот объем крови в 3 раза превышает объем, необходимый для тест-полоски 1.0 мкл, и выявляет большое несоответствие между заявленными требованиями к объему крови в тест-полосках и фактическим характером забора проб пациентов, которые в настоящее время используют последние системы мониторинга глюкозы с "низким объемом крови" (0.3 или 0.6 мкл).

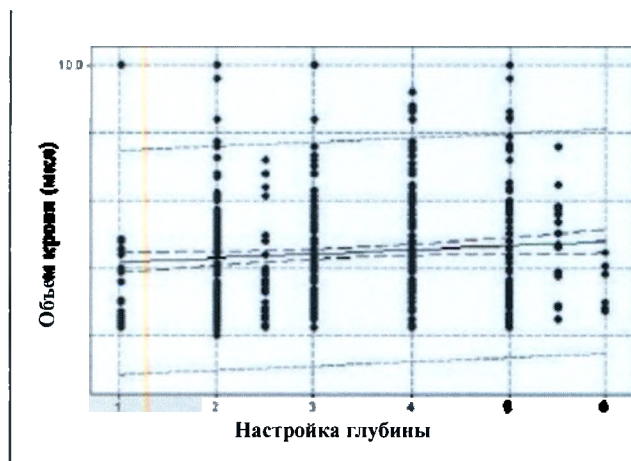


Рисунок 3. Связь между выделенным объемом крови и настройкой глубины прокалывания устройства. Каждая точка данных представляет 1 из 512 проколов пальцев, выполненных у 64 пациентов, использующих 8 различных ланцетных систем. Некоторые точки данных могут быть закрыты несколькими одинаковыми объемами крови при определенной настройке глубины. Нет существенной зависимости между объемом крови и настройкой глубины ($r = 0.135$, $P = 0.29$).

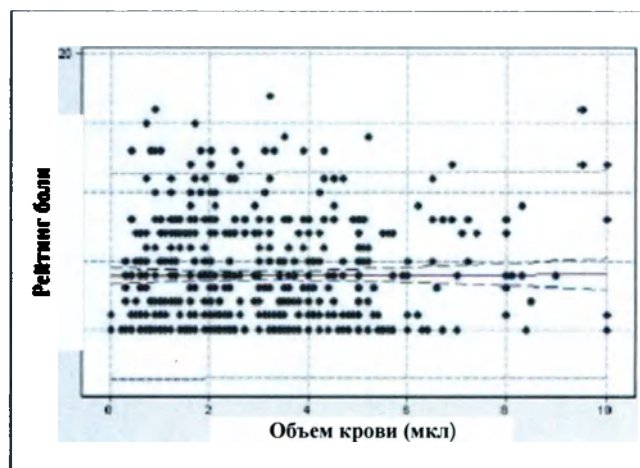


Рисунок 5. Связь между болями, измеренной по шкале боли Gracely, и объемом крови, выдавленным в 512 проколах пальцев 64 пациентами. Каждая точка данных представляет собой один прокол. Некоторые точки данных могут быть закрыты множеством одинаковых оценок боли в определенном объеме крови. Нет существенной зависимости между рейтингом боли и объемом крови ($r = -0.054$, $P = 0.67$).

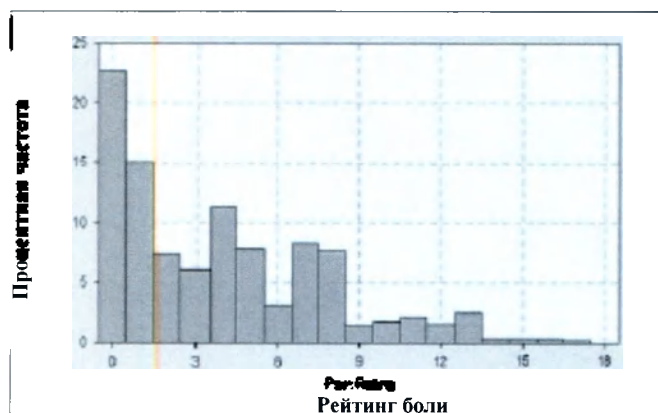


Рисунок 4. Распределение показателей боли. Частота (%) ответов на болевые ощущения после 512 проколов пальцев 64 пациентов (8 проколов пальцев на пациента) с использованием шкалы боли Gracely. Медиана рейтинга боли = 3; Средняя оценка боли = 3.96.

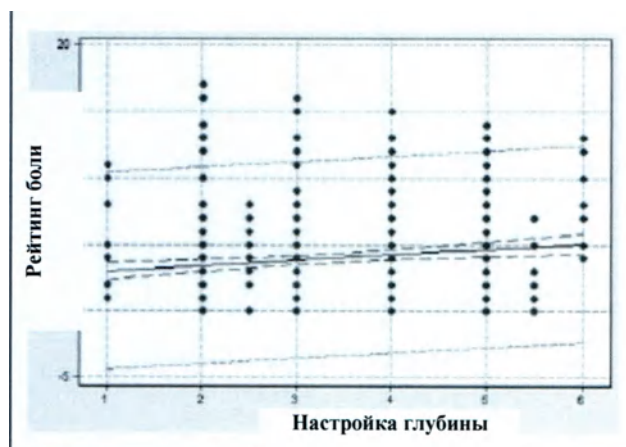


Рисунок 6. Связь между болью, измеренной по шкале боли Gracely, и настройкой глубины ланцетного устройства в 512 проколах пальцев 64 пациентов. Каждая точка данных представляет собой один прокол пальца. Некоторые точки данных могут быть закрыты несколькими одинаковыми показателями рейтинга боли при определенной настройке глубины. Нет существенной зависимости между рейтингом боли и настройкой глубины ($r = 0.164$, $P = 0.19$).

Стоит отметить, что если пациенты используют несколько мест забора проб (а не просто предпочтительные пальцы на конкретной руке), мы, возможно, действительно недооценили

объемы, выраженные в том, что некоторые пациенты, вероятно, пытались получить образец крови с менее знакомых участков или участков, которые они обычно бы избегали из-за обработки или проблем с кожей. Даже при этих ограничениях средний объем крови, собранный среди пациентов, был значительно выше, чем можно было предсказать в этой популяции. Кроме того, 97 % пациентов смогли произвести в среднем по крайней мере 1.0 мкл крови. Причина, по которой пациенты должны были выполнять несколько проколов пальцев, заключалась в том, чтобы добиться большей согласованности данных путем компенсации незначительных изменений в технике для каждой руки и разных пальцев, в том числе различий между участками кожи, что на практике может повлиять на забор крови.

Широкий диапазон объемов крови, наблюдаемый у отдельных пациентов, отражает тот факт, что забор крови на участках пальцев по своей сути является переменным. Это также поддерживает мнение о том, что пациенты могут вырабатывать предпочтения, на которых пальцах осуществлять прокол, исходя из того, насколько успешным является этот участок для получения образца или простоты работы с устройством. На практике пациентам рекомендуется перемещать места на пальце, которые будут проколоты, для обеспечения минимизации состояния кожи, боли или даже косметических последствий прокалывания, хотя, насколько нам известно, нет фактических данных о том, как часто участки пальцев фактически меняются.

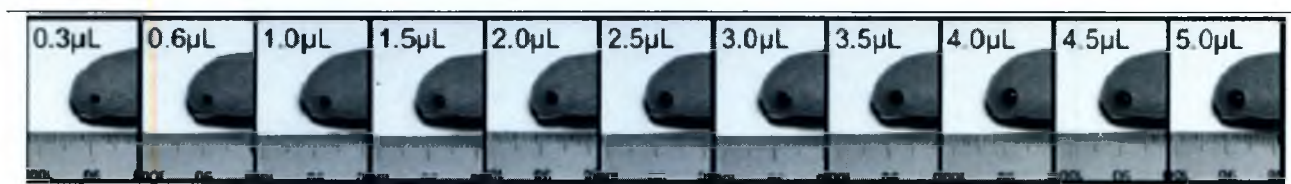


Рисунок 7. Сравнительная таблица объема крови (мкл) по сравнению с визуальной диаграммой того же размера капли крови, которая показана пациентам, до ответа на исследование методов забора проб крови.

Таблица 6. Исследование методов забора проб крови.

Заявление исследования	Согласен или полностью согласен, %
Я могу легко получить более 1 мкл крови для заполнения полоски.	97
Я могу комфортно получить более 1 мкл крови для заполнения полоски.	97
Получение достаточного количества крови для заполнения полоски 1 мкл легко и быстро сделать.	97
Получение более 1 мкл крови из моей кожи быстро и легко сделать.	94
Я редко или никогда не имею проблемы с получением более 1 мкл крови из моей кожи.	92
Получение достаточного количества крови для заполнения 1 мкл полоски не является болезненным.	89
Заполнение моей полоски с помощью больших капель крови (более 1 мкл) помогает избежать повторного прокалывания.	80
Заполнение моей полоски с помощью больших капель крови (более 1 мкл) помогает	79

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

избежать порчи полоски.

Я предпочитаю большую каплю крови (более 1 мкл), чтобы гарантировать, что я не испорчу полоску.

77

Шестьдесят четыре пациента ответили на 5-балльную шкалу для каждого заявления исследования: полностью согласны, согласны, ни то, ни другое, не согласны или категорически не согласны.

Важно отметить, что целью настоящего исследования не было сравнение различий между отдельными ланцетными устройствами в отношении объема крови, потому что предполагается, что все текущие ланцетные устройства хорошо работают в руках практикующих пользователей. Кроме того, существует множество факторов, которые влияют на забор проб, которые не связаны с начальным событием прокола самим по себе или с устройством, такими, как техника после прокола (например, приложенное давление), используемая для выдавливания образца крови из кожи. Данное исследование не стремится контролировать эти факторы.

Многочисленные исследования показали, что внутри пациента, выраженное увеличение глубины приводит к увеличению выраженных объемов крови. Тем не менее, текущее исследование не пыталось подтвердить или опровергнуть эти результаты, поскольку такие исследования часто предписывают конкретную методику для экспресс-анализа крови после прокалывания, которая, как правило, маскирует вариации выделения крови независимо от настройки глубины. Конструкция данного исследования позволяет пациентам использовать привычные настройки глубины и технику, оценивая полученный выделенный объем крови. Мы обнаружили, что не было корреляции между выбранной настройкой глубины и выделенным объемом крови или болью, с оговоркой, что шкалы настройки глубины не идентичны в используемых ланцетных устройствах. Хотя объем крови из пальца зависит от настройки глубины, пациенты обычно используют другие методы (например, умеренное давление), чтобы получить размер капли крови, который они считают для себя удобным при заполнении полоски, независимо от заявленного требования объема крови для полоски.

Учитывая эластичность кожи, незначительную и временную природу раны и естественную склонность кожи к немедленному закрытию после прокалывания, сложно достичь капли крови на коже (независимо от глубины) без какой-либо методики пост-прокалывающего стимулирования крови на поверхность. После каждого события прокалывания каждый пациент оценивал его или ее воспринимаемую боль, используя шкалу боли Gracely. Результаты показали, что между собранным объемом крови и болью не было прямой связи, с менее 0.01 % дисперсии данных, относившихся к этой взаимосвязи. Фрахсторфер (Fruhstorfer) и др. также отметили отсутствие связи между объемом крови и болью и пришли к выводу, что, несмотря на четкую зависимость как боли от прокола, так и объема крови от глубины проникновения, нет прямой взаимосвязи между болью и объемом крови. Несмотря на эти данные, остается ощущение, что выделение большего образца крови создает больше боли для пользователя, предположение основано, возможно, на убеждении, что настройка глубины должна быть увеличена для достижения большего количества крови. Тем не менее, этот аргумент не может признать, что сам прокол и генерация образца, хотя и связаны, на самом деле являются уникальными событиями, каждый из которых вносит свой вклад в общий размер капли крови. На самом деле, широкий диапазон объемов крови, полученных в пределах пациентов (при тех же настройках глубины) показывает, как много различий зависит от места и метода личной техники после прокола (например, применение давления) сильно влияет на объем выдавленной крови. Более того, несмотря на то, что производители фокусируются на требованиях к объему полосок в микролитрах, пациенты обычно

используют размер капли крови, который они могут видеть, обрабатывать и манипулировать, чтобы заполнить полоску.

Хотя широко сообщалось, что существует корреляция между увеличением глубины прокола и болью, наблюдаемой у отдельных пациентов, мы не наблюдали корреляции между этими двумя переменными, когда анализировали настройку глубины и боли среди пациентов. Это свидетельствует о влиянии других факторов на восприятие боли среди пациентов, отличных от настройки глубины, таких как индивидуальная чувствительность к боли, вариации толщины кожи, специфические изменения участка прокола, технические характеристики механизма ланцета (скорость, траектория и вибрация), шумы механизма ланцета, калибр ланцета и геометрия. Вероятно, что несколько факторов влияют на общий опыт человека и реакцию на боль. Когда вклад одного фактора (например, глубина) анализируется среди пациентов, корреляция не столь велика, как могла бы быть, если бы проект исследования требовал, чтобы отдельные пациенты выполняли несколько проколов пальцев при постоянном увеличении глубины. В исследованиях с использованием систематических конструкций такого характера сообщалось о более сильной корреляции между глубиной прокола и болью человека.

Наконец, еще одно ключевое влияние на восприятие боли (в домашних условиях) - это обычная практика пациентов, использующих ланцеты более одного раза, возможно, из-за нехватки времени, неудобства смены ланцета или просто попытки сэкономить. Эта практика приводит к прогрессирующему притуплению прокалывающего лезвия с течением времени и, как полагают, оказывает существенное влияние на испытываемую боль. Хотя систематическое клиническое исследование для оценки боли, связанное с повторным использованием ланцета, не может быть выполнено из-за этических соображений, обследование пациентов показало, что более 65 % используют один и тот же ланцет не менее 5 раз, и только 10 % меняют ланцеты после каждого теста.

В дополнение к количественным измерениям в этом исследовании были получены качественные данные для определения личных взглядов пациентов на забор проб крови. Подавляющее большинство (97 %) пациентов в этом исследовании согласились с тем, что они могут легко и комфортно получить более 1 мкл крови для заполнения полоски, и что получение достаточного количества крови было быстрым и легким. Этот ответ не является совершенно неожиданным, учитывая, что средний объем крови, собранный среди всех 64 пациентов, составлял 3.1 мкл, и что 97 % пациентов достигли среднего уровня ≥ 1 мкл крови. Что касается болевого синдрома, 89 % пациентов согласились с тем, что получение достаточного количества крови для заполнения тест-полоски в 1 мкл не было болезненным. Опять же, это не удивительно, учитывая, что средний показатель боли во всех 512 проколах пальцев был только 3.96 (по шкале от 0 до 20 баллов), что приравнивалось к очень слабому болевому ощущению. Более того, наши данные свидетельствуют о том, что между болью и количеством крови нет корреляции. Этот результат идет вразрез с восприятием некоторых пациентов и, возможно, некоторых специалистов в области здравоохранения.

В недавно просмотренной обзорной статье Хейнемэн и Бокер поставили под сомнение ценность полосок с низким объемом (< 1 мкл) в плане того, насколько нецелесообразно для пациентов надежно заполнять полоски, используя такую маленькую каплю крови. Пациенты в нашем исследовании склонны были согласиться с этой проблемой, так как 80 % и 79 %, соответственно, согласились, что заполнение их полосок с использованием больших капель крови (> 1 мкл) помогло им избежать траты полосок или повторного прокола. Более того, 77 % заявили, что на самом деле они предпочитают большую каплю крови, чтобы не портить полоски.

Вывод

Эти результаты свидетельствуют о том, что в 8 системах прокалывания, которые бросают вызов нынешним представлениям о том, что пациенты с диабетом борются за получение достаточного количества образцов крови для заполнения большинства тест-полосок, в том числе с заполнением 1 мкл, и что получение больших объемов крови является более болезненным. Эти результаты согласуются с предыдущей литературой, предполагающей, что пациенты не получают реальных преимуществ от очень маленьких объемов полосок и обычно предпочитают размер капли крови, который позволяет им уверенно заполнять свою тест-полоску.

Кристофер Рихтер, Джеймс Тейлор, Джойана Райт, Брэдли Флетчер, (Christopher Richter, James Taylor, Joyanna Wright, Bradley Fletcher) / Клиническая валидация R-T оценки для результатов, полученных системой мониторинга CoaguChek XS INR / Журнал «Анналы фармацевтической терапии», 2016 год, Том. 50(8) 645-648

Краткое содержание документа

Исходная информация: Несмотря на появление нескольких новых пероральных антикоагулянтов, варфарин остается широко используемой формой антикоагулянтного препарата, который продолжает играть важную роль при лечении сердечных и тромботических состояний. **Цели и задачи:** Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить, является ли R-T оценка (уравнение, разработанное во время предыдущего исследования) эффективным клиническим инструментом для управления лечением пациентов с помощью варфарина в антикоагуляционной клинике вместо получения международного нормированного отношения венепункции (INR), которое является вторичным по отношению к высокому показателю CoaguChek XS (CXS) INR. **Методы:** Настоящее исследование использовало рандомизированный двойной слепой метод для сравнения клинических результатов, сделанных с использованием венепункции или системы CXS и зарегистрированных значений INR, изучения необходимости процентного изменения дозы, определения времени до принятия клинического решения с момента регистрации результатов и времени запланированного наблюдения за пациентами. **Результаты исследования:** При анализе разницы в процентном изменении дозы, в целом наблюдалась разница в 1,0% (95% CI (доверительный интервал) = от -0,78 до 2,68, $P = 0,27$) и наблюдалась разница в 1,2% (95% CI = от -0,59 до 2,95; $P = 0,18$) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Клинические решения, в целом, были приняты на 17 минут быстрее (95% CI = 11-24, $P < 0,001$) и на 17 минут быстрее (95% CI = 10-24, $P < 0,001$) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Запланированное наблюдение, в целом, было на 0,38 недели раньше (95% CI = 0,01-0,67; $P = 0,014$) и на 0,36 недели раньше (95% CI = 0-0,66; $P = 0,041$) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. **Выводы:** Результаты настоящего исследования подтверждают использование R-T оценки для коррекции значений INR, полученных с использованием прибора CXS, если значение INR находится в диапазоне от 4 до 5,9. Эта коррекция позволит клиникам, использующим указанное устройство, более эффективно управлять лечением пациентов, принимающих варфарин.

Ключевые слова и термины

INR, варфарин, место наблюдения за пациентами, антикоагуляция, амбулаторная помощь

Введение

Несмотря на высокую эффективность, варфарин может стать проблемой при использовании в клинической практике из-за его узкого терапевтического окна, сложной фармакокинетики, изменчивости реакции на прием дозы среди различных пациентов, а также из-за многочисленных взаимодействий между лекарственными средствами и продуктами питания. Для контроля его безопасного применения и эффективности необходимо обеспечить тщательный мониторинг уровня международного нормализованного отношения (INR).

INR может быть измерено с помощью венозного забора крови и с помощью исследования в стандартной лаборатории, или с помощью забора капиллярной крови из пальца, с использованием устройства в месте наблюдения за пациентом, такого как CoaguChek XS (CXS, компания-производитель «Рош Диагностика»).

Устройства, установленные в месте наблюдения за пациентами, более удобны и обычно дают более быстрые результаты по сравнению со стандартной лабораторией. Однако клинические врачи и пациенты должны быть уверены в точности устройств в месте наблюдения за пациентом (POC), потому что неточные результаты могут иметь значительные последствия. Система CXS была подтверждена как соответствующая эксплуатационным требованиям Международной организации по стандартизации (ISO). Этот стандарт требует, чтобы более 90% INR значений в диапазон от 2,0 до 4,5 были в пределах $\pm 30\%$ от значения эталонной лаборатории. Требования ISO не устанавливают стандарты для значений INR выше 4,5. Однако, некоторые исследования показали, что корреляция между результатами системы CXS и стандартной лаборатории имеет значительное падение значений INR выше 3.

В антикоагуляционной клинике при Центре сердечнососудистых заболеваний Университета Флориды (UF) работают гематологи, фармацевты и студенты - фармацевты. Эта клиника имеет на учете около 210 пациентов с широким спектром показаний для антикоагулянтной терапии, а система CXS используется в отношении большинства пациентов для проведения внутри клинического мониторинга. Традиционно, медсестра в клинике осуществляет венепункцию при любых значениях CXS INR > 4 из соображений точности результатов. Этот этап увеличивает стоимость обслуживания пациента и время ожидания результата, и может ограничить доступность имеющихся ресурсов клиники. Таким образом, был разработан метод расчета, как ранее сообщалось, для коррекции CXS INRs > 4 до прогнозируемого уровня венепункции.

Уравнение, $0,621 \times \text{CXS INR} + 0,639 = \text{Венепункция INR}$ (R-T оценка) коррелирует с венепункцией INR, результаты которой получены в антикоагуляционной клинике. Хотя уравнение было в состоянии обеспечить оценку венепункции, оно было недостаточно точным, и поэтому оно называется заменителем значения венепункции.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить, является ли R-T оценка действительным клиническим инструментом для управления лечением пациентов варфарином в антикоагуляционной клинике вместо получения INR венепункции, вторичной по отношению к высокому значению CXS INR. Настоящее исследование было одобрено Советом институтских обзоров Университета Флориды.

Методы

В этом исследовании использовался рандомизированный двойной слепой метод для сравнения клинических решений, сделанных с использованием венепункции или системы CXS. Критериями включения в исследование были любые мужчины или женщины старше 18 лет, которые обращались в клиническую больницу антикоагуляционной терапии при

Университете Флориды для лечения с помощью варфарина. Во время посещения антикоагуляционной клиники, если значение INR у пациента было > 4 , у пациента производился отбор образца крови для подтверждения значения INR с помощью лаборатории. Затем пациент осматривался лицензированным фармацевтом-стажёром, который опрашивал пациента в соответствии с протоколом, который является частью обычных клинических процедур в антикоагуляционной клинической больнице при Университете Флориды. Этот стажер выбирался произвольным образом с использованием генератора случайных чисел, для представления информации от пациента одному из клинических фармацевтов в клинике, а указанный фармацевт рассчитывал скорректированное значение INR, полученное от прибора CXS, используя R-T оценку. Фармацевт делал моделированное клиническое решение, и в закодированном листе данных были зарегистрированы только значения CXS INR, R-T оценка, процентное изменение дозы, период времени до того момента, пока смоделированное решение не было принято от момента регистрации, а также период времени до запланированного последующего наблюдения. Фармацевт не раскрывал никаких решений другим фармацевтам. Аналогично, студент был выбран случайным методом для представления другому клиническому фармацевту, который принял клиническое решение исключительно на основе венепункции INR и зарегистрировал ту же информацию для исследования. Этому фармацевту не разрешалось видеть результат CoaguChek XS® INR или любые данные, зарегистрированные в результате моделирования решения.

Результаты

Статистический анализ данных был выполнен Научным институтом клинической и трансляционной медицины при Университете Флориды. Как процентное изменение дозы, так и время до планового наблюдения проверялись с использованием двухсторонних парных t -тестов. Время для принятия клинического решения было проверено с использованием одностороннего парного t -теста, потому что решение не могло быть принято раньше, чем смоделированный расчет. В случае, если результат венепункции из лаборатории поступал на момент или до момента моделируемого клинического решения, данные проверялись и регистрировались как не различающиеся между собой, с 0 (ноль) - минутной разницей для анализа.

В общей сложности, 34 пациента были включены в исследование в период между 31 июля 2015 года и 23 октября 2015 года: 30 пациентов имели значения INR в диапазоне от 4 до 5,9 и 4 пациента имели значения INR в диапазоне от 6 до 7,9. Подгруппа пациентов со значениями от 6 до 7,9 не анализировалась из-за небольшого числа пациентов в этом диапазоне.

Средняя разница между R-T оценкой и INR венепункцией составила в целом 0,10 и 0,07, а в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. При анализе разницы в процентном изменении дозы в целом наблюдалась разница в 1,0% (95% CI = от -0,78 до 2,68, $P = 0,27$) и разница в 1,2% (95% CI = от -0,59 до 2,95, $P = 0,18$) наблюдалась в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Клинические решения, в целом, были получены на 17 минут быстрее (95% CI = 11-24, $P < 0,001$) и на 17 минут быстрее (95% CI = 10-24, $P < 0,001$) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Запланированное наблюдение было принято в целом на 0,38 недели раньше (95% CI = 0,01-0,67; $P = 0,014$) и на 0,36 недели раньше (95% CI = 0-0,66; $P = 0,041$) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Статистическая разница наблюдалась только по времени до принятия клинического решения и планового наблюдения. Рисунок 1 иллюстрирует эти наблюдения.

Обсуждение

В этом исследовании было определено, может ли R-T оценка использоваться в качестве соответствующего инструмента для более быстрого принятия клинического решения относительно дозировки варфарина, когда показатель РОС INR равен или выше 4. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что R-T оценка может использоваться вместо венепункции INR и приводит к значительно ускоренному принятию клинического решения (на 17 минут быстрее), но при этом не возникает никаких существенных изменений для коррекции дозы (разница в 1%). Слепой метод этого исследования позволил осуществить клиническую валидацию (проверку достоверности) подхода к R-T оценке, и он продемонстрировал, что по существу не было никакой разницы при принятии клинических решений. Использование R-T оценки для значений INRs в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9 было бы весьма полезным в антикоагуляционных клиниках с большим количеством пациентов, где сокращение времени посещения может привести к повышению производительности и повышению удовлетворенности пациентов. Это также может помочь пациентам, которые контролируют свои значения INR в домашних условиях, или когда такие пациенты обращаются к своим лечащим врачам при повышенных значениях РОС INR, и в случае, когда венепункцию нельзя произвести оперативно.

Во время исследования средняя разница между расчетами оценки RT и результатами венепункции была аналогична той, которая была получена во время исходного исследования, как и ожидалось. Никакой статистически значимой разницы для корректировки дозы выявлено не было, и исследователи определили клинически незначимую разницу, равную менее 5%. Они установили это определение основываясь на принятых алгоритмах корректировки дозы, которые включают минимальную корректировку дозы, равную 5%, когда это оправданно. Важно отметить, что это не процент изменения дозы, а разница между смоделированным и фактическим изменением. Например, если была произведена смоделированная корректировка дозы на 15,4%, и была осуществлена фактическая корректировка на 7,7%, разница была записана как 7,3%. Поскольку 95% CI (доверительный интервал) составлял менее 3% , как в целом, так и в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9 , исследователи были полностью уверены в том, что R-T оценка была подтверждена как клинический инструмент, если INR составляет от 4 до 5,9. Значения INR, равные 6 или больше, были плохо представлены из-за отсутствия данных в этом диапазоне.

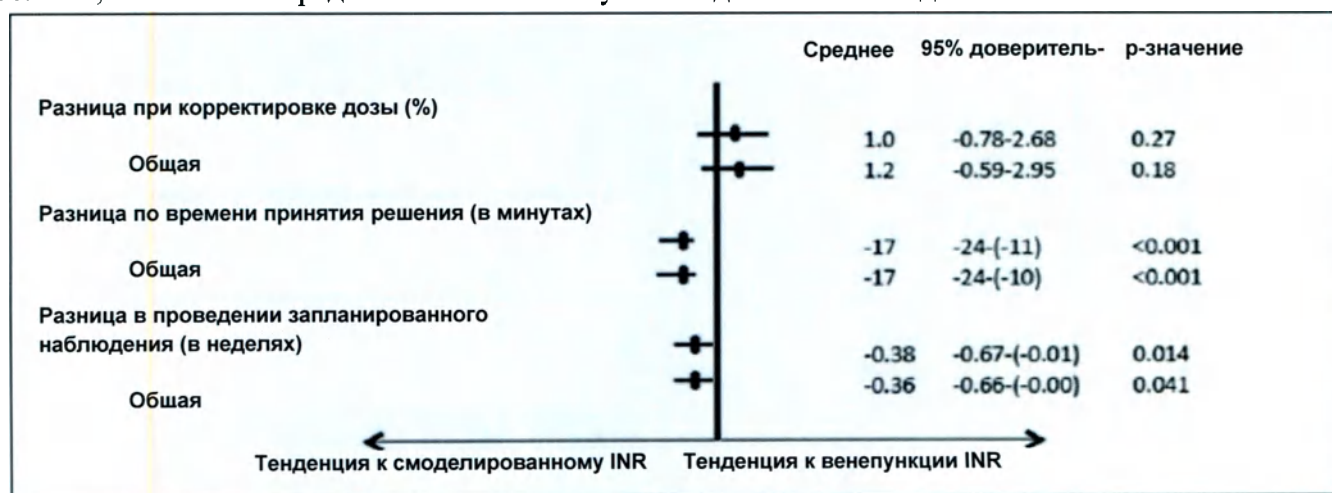


Рисунок I. Эта диаграмма показывает график вероятности успешного исхода для результатов исследования. Диаграмма показывает процентное различие при корректировке дозировке, разницу во времени в минутах для принятия клиническое решение, и разницу в неделях для запланированного последующего наблюдения.

Сокращения: INR, международное нормализованное отношение.

Статистически значимая разница во времени для принятия клинического решения является клинически значимым маркером, который был связан с продолжительностью визита пациента в месте наблюдения. Использование R-T оценки сокращает визит пациента в среднем на 17 минут и повышает эффективность работы клиники. Разница в запланированном последующем наблюдении была немного быстрее при использовании R-T оценки, и разница была статистически значимой. Тем не менее, исследователи определили клинически значимую разницу при запланированном последующем наблюдении более чем в 2 недели. Это определение согласуется с результатами предыдущих исследований, которые рассматривали вопросы наблюдения за пациентами, принимающими варфарин, при этом нижняя граница последующего наблюдения составляла 14 дней. Рассматриваемая разница для запланированного последующего наблюдения не считается клинически значимой. Стремясь объяснить наблюдаемую статистическую разницу, возможно, что клиническим врачом, выполнявшим расчет, было допущено отклонение, в отличие от врача, использовавшего венепункцию, что привело к небольшому отклонению в запланированном последующем наблюдении. Зная, что это уравнение было предметом исследования, это, возможно, побудило клинического врача использовать R-T оценку более консервативно для последующего наблюдения и планирования визита пациента на более ранний срок. Данное исследование не проверяло никакие различия при принятии клинических решений, если до коррекции использовался CXS INR, но предыдущее исследование подтвердило достоверную статистическую разницу между результатами CXS и результатами венепункции INR, что требует корректировки. Поскольку существует разница между двумя результатами, ожидается, что будет присутствовать значительная разница при принятии клинических решений на основании результатов CXS до момента коррекции и получения результатов венепункции.

Хотя результаты этого исследования действительно подтверждают R-T оценку как клинический инструмент, существуют также некоторые ограничения. Поскольку другие учреждения могут использовать другие лабораторные стандарты, эта коррекция может не находиться в соотношении с их результатами венепункции INR, если они не используют Неопластин (Neoplastin) в качестве реагента.

Тем не менее, это различие не влияет на валидацию R-T оценки в качестве клинического инструмента, поскольку неопластин является золотым стандартом в данном исследовательском учреждении. Кроме того, в антикоагуляционной клинике больницы при Университете Флориды, из-за того, что она открыта только 1 день в неделю, корректировка дозы может быть более консервативной, чем в тех клиниках, которые имеют расписание с более частыми визитами пациентов для наблюдения. Следовательно, почти одинаковые рекомендации клинических фармацевтов в этой клинике могут не согласовываться с рекомендациями остальных фармацевтов в других клиниках, использующих разные клинические протоколы и стандарты. Поскольку данное исследование является валидационным, и только 30 согласованных значений и решений были необходимы в качестве статистических, это исследование было завершено в течение короткого периода времени (приблизительно за 3 месяца). Будущие исследования могут включать в себя более длительный период, чтобы убедиться в отсутствии сезонных колебаний и включать более многочисленную популяцию пациентов для выявления любых подгрупп, результаты которых могут иметь резко отклоняющиеся значения. В данное исследование не включался диагноз пациентов, поэтому анализ подгруппы не проводился. Тем не менее, настоящее исследование было продолжением первоначального исследования, проведенного в антикоагуляционной клинической больнице при Университете Флориды, и оно включало в себя 151 пациента, наблюдаемых в течение 1 года и 8 месяцев. Хотя анализ подгруппы пациентов был бы интересен для исследования в будущем, данное исследование не

требовало этого, потому что каждый пациент находился по его/ее собственным контролем. По этой причине диагноз пациента не должен был быть фактором для валидации. Исследование исключало пациентов с диагнозом «антифосфолипидный синдром», потому что прибор CXS не одобрен для использования в отношении таких пациентов. Тем не менее, еще одно параллельное исследование проводится в больнице при Университете Флориды для оценки использования этого устройства у пациентов с синдромом антифосфолипидных антител. Кроме того, в будущих исследованиях должны быть рассмотрены вопросы удовлетворенности и качества жизни пациентов в дополнение к исследованию, касающемуся использования уравнения, если результат значения РОС INR превышает 6.

Хироми Како, Видя Т. Раман, Дмитрий Тумин, Джули Райс, Джозеф Д. Тобиас / Исследование функции свертывания крови по месту лечения: система CoaguChek® XS против стандартного лабораторного тестирования у педиатрических пациентов с нормальной и ненормальной функции свертывания крови / Японское общество анестезиологов 2017

Аннотация

Цель Интраоперационные нарушения функции свертывания крови могут иметь место по разным причинам. В большинстве случаев тактика лечения определяется по лабораторным параметрам. К сожалению, стандартное лабораторное тестирование может занять 1-2 часа. Целью данного исследования была оценка портативного измерительного устройства (система CoaguChek® XS) у педиатрических пациентов.

Методы В группу для исследования были включены пациенты в возрасте от 2 до 18 лет, которым выполнялся задний спондилодез (ЗС) или операция на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). После ИК /или хирургической процедуры получали 2,8 мл крови и одновременно проводили ее анализ на стандартном лабораторном аппарате и с помощью системы CoaguChek® XS.

Результаты Когорта исследования состояла из 100 пациентов (50 ЗС и 50 операций на сердце), из которых 13 были исключены, после чего для анализа осталось 87 пациентов (47 ЗС и 38 операций на сердце). В случаях с ЗС эталонное лабораторное международное нормализованное отношение (МНО) варьировалось от 0,98 до 1,77, в то время как МНО для CoaguChek® XS варьировалось от 1,0 до 1,3. Коэффициент корреляции составил 0,69. Результаты анализа Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в 0,09, точность 0,1 и 95% предел согласия в диапазоне от -0,11 до 0,28. В случаях операции на сердце эталонное МНО варьировалось от 1,68 до 14,19, а МНО для CoaguChek® XS варьировалось от 1,4 до 7,9. Коэффициент корреляции составил 0,35. Результаты анализа Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в -1,8, точность 20,1 и 95% предел согласия в диапазоне от -6,0 до 2,4.

Выводы Значения МНО, полученные для CoaguChek® XS, показали умеренную корреляцию с эталонными лабораторными значениями в пределах нормального диапазона. Однако при наличии коагулопатии расхождение было существенно выше, что делало CoaguChek® XS клинически недостоверным.

Ключевые слова Исследование по месту лечения, функция свертывания крови, система CoaguChek® XS, международное нормализованное отношение

Введение

Периоперационный мониторинг функции свертывания крови обязателен для определения этиологии кровотечения и контроля кровеостанавливающих мер, включая введение продуктов крови. К сожалению, лабораторный анализ на свертываемость путем определения протромбинового времени (ПТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) может потребовать 1-2 часа до получения результатов. Эта задержка может потребовать принятия решений в критических ситуациях, таких как травма или интраоперационное обильное кровотечение, без требуемой информации. Исследование по месту лечения (ИМЛ) функции свертывания крови может предоставить необходимые данные за несколько минут, таким образом направляя лечение пациента. Однако данные о сравнении ИМЛ и лабораторных методов для педиатрических хирургических пациентов ограничены. В настоящем исследовании мы проспективно исследовали устройство ИМЛ – систему CoaguChek® XS (производитель Hoffmann-La Roche, Базель Швейцария) – и сравнили результаты и потребовавшееся время с параметрами стандартного лабораторного анализа свертываемости крови у педиатрических пациентов, которым выполнялся задний спондилодез (ЗС) или операция на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), для того чтобы сопоставить характеристики работы устройства ИМЛ в клиническом сценарии, где обычно встречается коагулопатия, и клиническом сценарии, где функция свертывания крови обычно в пределах нормы.

Методы

Выполняли проспективное исследование измерений параметров свертываемости крови ИМЛ (система CoaguChek® XS) по сравнению со стандартными лабораторными результатами у педиатрических пациентов, которым выполнялась операция ЗС или операция на сердце в условиях ИК (Национальная детская больница, Колумбус, Огайо, США). Исследование было разрешено Экспертным советом организации Национальной детской больницы, Колумбус, Огайо (IRB12-00762) и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT01742936). От родителей было получено информированное согласие, от пациентов соответствующего возраста было получено разрешение.

В группу для исследования были включены пациенты в возрасте от 2 до 18 лет, которым выполнялся ЗС или операция на сердце в условиях ИК. Пациенты с ранее выявленными кровотечениями и пациенты с МНО выше диапазона, определяемого системой CoaguChek® XS, были исключены. Изменений в стандартном применении анестезии, в том числе способе введения анестетика, интраоперационном анестетическом контроле и интраоперационном мониторинге, не было. Всем пациентам ничего не давали через рот согласно руководствам Американского общества анестезиологов (ASA). Анестезию делали с помощью ингаляционных или внутривенных препаратов, в зависимости от предпочтения пациента и клинических показаний. В каждом случае после подачи анестезии устанавливали артериальную канюлю. В случаях ЗС выполнялся интраоперационный мониторинг моторных и соматосенсорных вызванных потенциалов. Поддержание анестезии включало в себя капельное введение десфлурана для обеспечения биспектрального индекса на уровне 40-60 и фентанида 2-4 мкг/кг после вливания ремифентанила. Методы сокращения потребности в аллогенных продуктах крови включали в себя контроль низкого давления, транексамовую кислоту и интраоперационную реутилизацию крови. В случаях с операциями на сердце анестезию поддерживали изофлураном, фентанилом (10-15 мкг/кг) и вливанием дексметомидина. Для сокращения потребности в аллогенных продуктах крови использовали острую нормоволемическую гемодилюцию, ретроградный артериальный кровоток и венозный антеградный кровоток в начале ИК, интраоперационную реутилизацию крови и транексамовую кислоту.

По окончании хирургической процедуры, пока пациент еще находился под анестезией в случаях с ЗС и после ИК в случаях с операциями на сердце, получали 2,8 мл крови через установленную артериальную канюлю. В целях исследования 2,7 мл крови помещали в пробирку с 3,2% цитратом натрия (производитель BD Biosciences, Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США) для эталонного лабораторного анализа на МНО (STA® Neoplastin® CI plus) (Diagnostica Stago Inc., Анжер-Сюр-Сен, Франция), а 0,1 мл крови использовали для анализа МНО цельной крови с помощью системы CoaguChek® XS. Все пробы сразу же подвергали анализу с помощью систему CoaguChek® XS, который выполнял один из трех подготовленных исследователей. Поскольку система CoaguChek® XS имеет функции контроля качества, встроенные в датчик и тестовые полоски, датчик автоматически выполнял собственный тест на контроль качества в рамках каждого анализа крови. Стандартный анализ крови выполнялся в нашей основной больничной лаборатории. Результаты по каждому из методов и время между заборами крови и получением результатов каждым из методов регистрировали.

Данные представлены в виде срединных линий с интерквартильной шириной (ИКШ), если не указано иное. Поскольку значения МНО, полученные с помощью CoaguChek® XS и лаборатории, представляли собой непрерывные переменные (с точностью до одного знака после запятой и двух знаков после запятой соответственно), согласие между измерениями оценивали путем вычисления коэффициентов корреляции Пирсона и графиков анализа разностей по методу Бланда-Альтмана. Другой статистический анализ включал в себя знаковый ранговый критерий Уилкоксона для анализа разницы во времени, требуемом для получения значений МНО с помощью CoaguChek® XS и в лаборатории, трансформацию Z Фишера для сравнения корреляций значений CoaguChek® XS и лаборатории в подгруппах с высоким и низким МНО, определенных с помощью порогов предыдущих исследований, и субанализ корреляции между значениями CoaguChek® XS и лаборатории в пределах МНО от 1,5 до 2,5, определенных с помощью данных CoaguChek® XS либо лабораторных данных. Локально взвешенная регрессия использовалась для построения диаграммы рассеяния по линиям с равномерно распределенными значениями CoaguChek® XS и лаборатории. Статистически значимым считали $p < 0,05$. Статистический анализ выполняли с помощью приложения Stata/MP (StataCorp LP, Колледж Стейшн, Техас, США).

Результаты

Когорта исследования состояла из 100 пациентов (50 ЗС и 50 операций на сердце). Исключили четыре случая отклонения от протокола, три случая ошибки устройства CoaguChek® XS, один случай недостаточного количества крови для лабораторного анализа, одну ошибку при передаче пробы крови в лабораторию и четыре случая регистрации МНО системой CoaguChek® XS как «>8,0» (т.е. за рамками диапазона), после чего осталось 87 пациентов (47 ЗС и 38 операций на сердце). Возраст пациентов составлял 3,1 – 17,6 лет (среднее = 13,7 лет; ИКШ 10,1, 15,5 лет), вес – от 12,1 до 130,0 кг (среднее = 48,8 кг; ИКШ 31,6, 57,8 кг). Демография пациентов в каждой группе показана в таблице 1. Для обоих видов хирургических процедур время до получения результата CoaguChek® XS было существенно меньше, чем время до получения лабораторного результата (среднее = 1 мин.; ИКШ 1,1, диапазон 0-3 минуты, по сравнению со средним = 61 мин; ИКШ 51, 87 и диапазоном 30-203 минуты, $p < 0,001$).

Таблица 1 Демография пациентов согласно выполненной

процедуре

	ЗС (n = 49)	Кардио (n = 38)
Возраст в годах	14,0 (12,9, 15,9)	10,3 (5,6, 15,3)

(среднее и ИКШ)

Вес в кг (среднее и ИКШ) 51,2 (45,3, 59,2) 28,4 (16,7, 56,0)

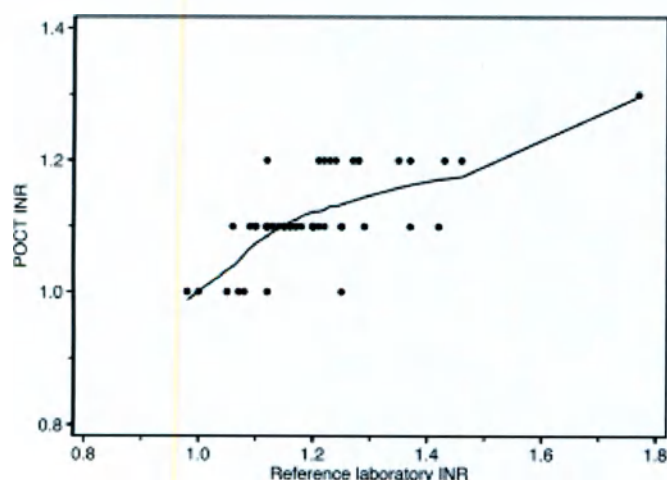
Пол (мужской, женский) 17, 32 27, 11

ЗС – задний спондилодез, ИКШ – интерквартильная широта

В случаях ЗС эталонное лабораторное МНО варьировалось от 0,98 до 1,77 (среднее = 1,17; ИКШ 1,12, 1,25), МНО для CoaguChek® XS варьировалось от 1,0 до 1,3 (среднее = 1,1; ИКШ 1,1, 1,2). При определении нормального МНО в размере $\leq 1,4$, 91,8% (45/49) для лаборатории, результаты были в данном диапазоне, и все результаты CoaguChek® XS также показывали МНО в норме. Система CoaguChek® XS занизила МНО в четырех случаях, что привело к лабораторному МНО $>1,4$. Коэффициент корреляции между МНО, полученным из лаборатории и с помощью CoaguChek® XS, составил 0,69 ($p < 0,001$) (рис. 1). Результаты анализа по методу Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в 0,09, точность 0,1 и 95% предел согласия в диапазоне от -0,11 до 0,28 (рис. 2).

В случаях операций на сердце эталонное МНО варьировалось от 1,68 до 14,19 (среднее = 2,6; ИКШ 2,3, 3,1), МНО для CoaguChek® XS варьировалось от 1,4 до 7,9 (среднее = 4,8; ИКШ 3,4, 6,3; 4 значения, превышавшие 8,0, были исключены). В четырех из 38 кардиологических случаев лабораторное МНО было $<2,0$, но в трех из этих четырех случаев значение МНО по CoaguChek® XS было $\geq 2,0$ (а именно, 2,3, 2,8 и 3,3). Коэффициент корреляции между МНО, полученным из лаборатории и с помощью CoaguChek® XS, составил 0,35 ($p = 0,034$) (рис. 3). Результаты анализа по методу Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в -1,8, точность 2,1 и 95% предел согласия в диапазоне от -6,0 до 2,4 (рис. 4). Для объединенной когорты (ЗС и кардиологические операции) результаты анализа по методу Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в -0,8, точность 1,7 и 95% предел согласия в диапазоне от -4,1 до 2,6 (рис. 5).

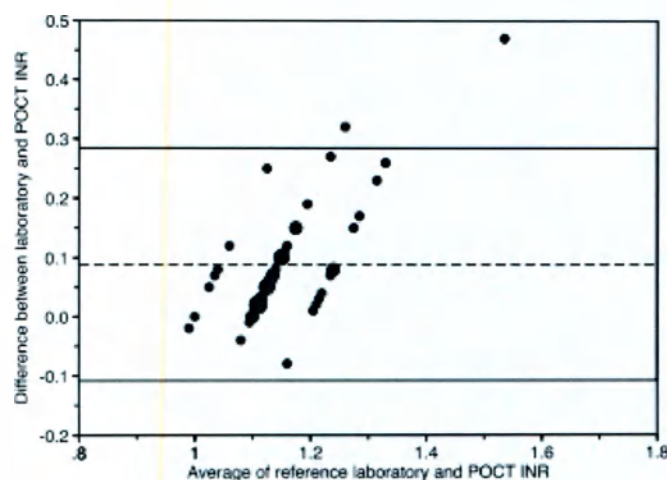
В ходе дальнейшего анализа объединенные данные по случаям ЗС и кардиологии ($n = 87$) были разделены на группы с применением порогового значения, определенного ИМЛ для МНО. Пороговые значения 1,2, 1,4 и 2,0 оценивались отдельно на основании критерий коагулопатии, использованных в предыдущих исследованиях. Коэффициенты корреляции между МНО, полученным в лаборатории и с помощью CoaguChek® XS, высчитывались отдельно выше и ниже каждого порогового значения, сообщалась статистическая значимость разницы между коэффициентами корреляции «низкого МНО» и «высокого МНО» (таблица 2). При вычислении пороговых значений МНО с помощью измерений ИМЛ корреляция между значениями МНО, полученными от ИМЛ и лаборатории, была значительно ниже в подгруппе МНО $> 1,4$ ($r = 0,33$), чем в группе МНО $< 1,4$ ($r = 0,76$). Корреляция между этими измерениями в трех случаях с МНО между 1,5 и 2,5 (определенным с помощью ИМЛ), составила 0,83 и не достигла статистической значимости ($p = 0,375$).



X – Эталонное лабораторное МНО

Y – МНО по ИМЛ

Рис. 1. Совместное распределение значений эталонного лабораторного МНО и значений МНО по CoaguChek® в случаях заднего спондилодеза, с линией наибольшего соответствия, полученной путем локально взвешенной регрессии. Коэффициент корреляции $r = 0,69$. МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения.

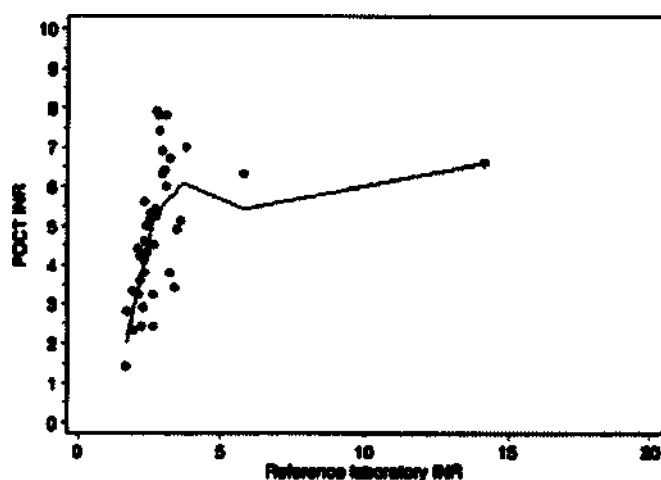


X – Среднестатистическое от эталонного

лабораторного МНО и МНО по ИМЛ

Y – Разница между лабораторным МНО и МНО по ИМЛ

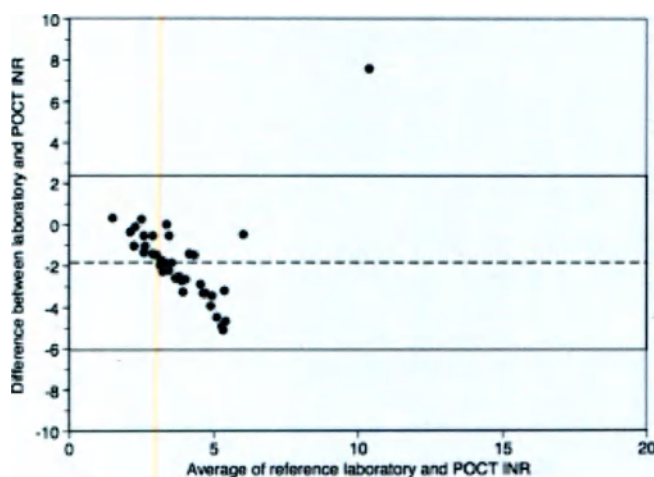
Рис. 2 График анализа разностей по методу Бланда-Альтмана представляющий сравнение эталонного лабораторного МНО и МНО по CoaguChek® в случаях заднего спондилодеза, с размером маркера, взвешенным по количеству наблюдений. Пунктирная линия обозначает систематическую ошибку ($= 0,09$), сплошные линии обозначают пределы согласия (от $-0,11$ до $0,28$). МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения.



X – Эталонное лабораторное МНО

Y – МНО по ИМЛ

Рис. 3 Совместное распределение значений эталонного лабораторного МНО и значений МНО по CoaguChek® в кардиологических случаях, с линией наибольшего соответствия, полученной путем локально взвешенной регрессии. Коэффициент корреляции $r = 0,35$. МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения

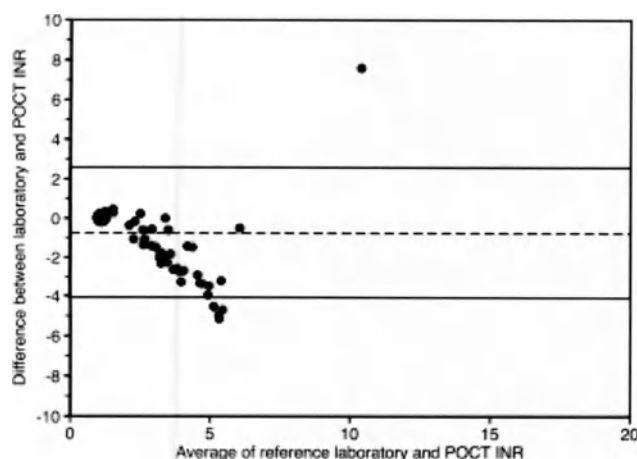


X – Среднестатистическое от эталонного

лабораторного МНО и МНО по ИМЛ

Y – Разница между лабораторным МНО и МНО по ИМЛ

Рис. 4 График анализа разностей по методу Бланда-Альтмана представляющий сравнение эталонного лабораторного МНО и МНО по CoaguChek® в кардиологических случаях, с размером маркера, взвешенным по количеству наблюдений. Пунктирная линия обозначает систематическую ошибку ($= -1,8$), сплошные линии обозначают пределы согласия (от $-6,0$ до $2,4$). МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения



X – Среднестатистическое от эталонного

лабораторного МНО и МНО по ИМЛ

Y – Разница между лабораторным МНО и МНО по ИМЛ

Рис. 5 График анализа разностей по методу Бланда-Альтмана представляющий сравнение эталонного лабораторного МНО и МНО по CoaguChek® во всех случаях, с размером маркера, взвешенным по количеству наблюдений. Пунктирная линия обозначает систематическую ошибку ($= -0,8$), сплошные линии обозначают пределы согласия (от $-4,1$ до $2,6$). МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения

При вычислении пороговых значений МНО с использованием лабораторных значений корреляция между значениями ИМЛ и лабораторными значениями МНО была существенно ниже в группе МНО $>2,0$ ($r = 0,29$), чем в группе МНО $<2,0$ ($r = 0,78$). Корреляция между этими измерениями в 17 случаях, где МНО (определенного по лабораторным измерениям) составило $1,5 - 2,5$, была $0,76$, что статистически значимо ($p < 0,001$). При изучении всех 65 случаев, где МНО было $<2,5$, корреляция со значениями ИМЛ составила $0,92$ ($p < 0,001$); и эта корреляция осталась на уровне $0,92$ ($p < 0,001$) в 76 случаях с лабораторным МНО $<3,0$. В 83 случаях с лабораторным МНО $<3,5$ корреляция со значениями ИМЛ составила $0,90$ ($p < 0,001$).

Обсуждение

Система CoaguChek® XS – это устройство исследования по месту лечения для измерения функции свертывания крови с помощью амперометрического (электрохимического) определения ПТ времени после активации свертывания человеческим рекомбинантным тромбопластином.

Оно выдает значение МНО в диапазоне от $0,8$ до $8,0$. Если результат выходит за рамки диапазона, датчик отображает $<0,8$ или $>0,8$. Устройство имеет несколько преимуществ, в том числе требует всего 8 мкл крови для измерения и является удобным портативным устройством, выдающим результаты через $1-3$ минуты. Получение значений МНО за несколько минут, особенно для пациентов с обильным кровотечением, дает большое преимущество перед лабораторным анализом при контроле кровоизлияний и кровоостанавливающих мер, включая введение продуктов крови. Хотя на одном из совещаний по вопросу гемостаза указывалось, что имеющиеся сегодня в наличии методы лабораторных исследований гемостаза, включая подсчет количества тромбоцитов, МНО и АЧТВ, не отражают всю сложность гемостаза *in vivo* и могут ввести практикующих врачей в заблуждение, рекомендации из практического руководства Американского общества анестезиологов (FSF) по периоперативному контролю коагулопатии включают в себя визуальную оценку операционного поля и лабораторный мониторинг на предмет коагулопатии, в том числе стандартные тесты на свертываемость (МНО, АЧТВ,

концентрации фибриногена) и вязкоэластичные свойства [тромбоэластография (TEG®)], тромбоэластометрия (ROTEM®)], если возможно, и подсчет количества тромбоцитов. В руководстве ASA также указывается, что пациенту с кровотечением следует вводить свежезамороженную плазму (СЗП) для коррекции состояний обильного микрососудистого кровотечения (коагулопатии), когда МНО поднимается $>2,0$. Поэтому измерение МНО средствами ИМО также было бы полезно в послеоперационный период для быстрой проверки адекватности интраоперационной терапии во время ожидания результатов стандартного анализа. В качестве предварительного условия такие значения теста на свертывание должны быть готовы без какой-либо задержки, и в то же время достаточно точны и достоверны, чтобы практикующий врач мог принимать решение, опираясь на эти значения.

Таблица 2 Сравнение коэффициентов корреляции между МНО, полученными в лаборатории и с помощью CoaguChek® в пределах пороговых значений МНО со значениями, полученными с помощью CoaguChek®

	Коэффициент корреляции в нижней части диапазона (значение n, p) ^a	Коэффициент корреляции в верхней части диапазона (значение n, p) ^a	Значение p для равенства между коэффициентами корреляции
Сравнение коэффициентов корреляции в соответствии с пороговыми значениями МНО, основанными на значениях, полученных с помощью CoaguChek®			
Пороговое значение МНО 1,2	0,44 (36, 0,007)	0,51 (51, <0,001)	0,706
Пороговое значение МНО 1,4	0,76 (50, <0,001)	0,33 (37, 0,047)	0,003
Пороговое значение МНО 2,0	0,76 (50, <0,001)	0,33 (37, 0,047)	0,003
Сравнение коэффициентов корреляции в соответствии с пороговыми значениями МНО, основанными на лабораторных данных			
Пороговое значение МНО 1,2	0,63 (26, <0,001)	0,55 (61, <0,001)	0,659
Пороговое значение МНО 1,4	0,62 (45, <0,001)	0,41 (42, 0,008)	0,181
Пороговое значение МНО 2,0	0,78 (53, <0,001)	0,29 (34, 0,100)	<0,001

МНО – международное нормализованное отношение

^aПосле коэффициента корреляции (r) в каждой графе в скобках указан размер подгруппы (n) и значение p коэффициента корреляции

В настоящем исследовании мы проспективно исследовали устройство ИМЛ – систему CoaguChek® XS – и сравнили результаты и потребовавшееся время с параметрами стандартного лабораторного анализа свертываемости крови у педиатрических пациентов с нормальной и нарушенной функцией свертывания. Уровень МНО для принятия врачебного решения может быть определен как $\text{МНО} \geq 2,0$, которое указывает на наличие коагулопатии и, соответственно, потребность в терапии согласно действующему руководству ASA. В случаях ЗС все результаты МНО, полученные с помощью эталонного лабораторного анализа и системы CoaguChek® XS, были $<2,0$. В пределах данного диапазона система CoaguChek® XS показала умеренную корреляцию (коэффициент корреляции 0,69) с лабораторными значениями.

В случаях кардиологических операций только четыре из 38 пациентов (10,5%) получили лабораторные результаты с $\text{МНО} <2,0$. В трех из этих четырех случаев значение МНО по CoaguChek® XS было $\geq 2,0$. Эти результаты завысили клинически нормальное МНО как аномальное и могли потенциально привести к клиническим мерам, которые вылились бы в ненужное введение протромботических агентов или продуктов крови. Однако ненормальные показатели в результатах лабораторных тестов без сопутствующей тенденции к клиническому кровотечению не следует использовать как основание для переливания или лечения нарушения свертываемости крови. Корреляция между значениями системы

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

CoaguChek® XS и эталонными лабораторными значениями была слабой (коэффициент корреляции 0,33) при клиническом условии аномальной функции свертывания крови с МНО $\geq 1,4$ (по значениям CoaguChek® XS). Анализ по методу Бленда-Альтмана совместно для случаев ЗС и кардиологии показал систематическую ошибку (разность средних эталонного лабораторного МНО – МНО по CoaguChek®) в -0,8. Это указывает, что значения, полученные от CoaguChek® XS, в большинстве случаев были выше по сравнению с эталонными лабораторными значениями. Кроме того, широкие 95% пределы согласия (от -4,1 до 2,6) позволяют предположить, что данные, полученные от системы CoaguChek® XS, клинически недостоверны, если ожидается высокий уровень значений МНО. Аналогичные результаты были отмечены при использовании системы i-STAT®

В качестве монитора коагуляции при ИМЛ в периоперативном режиме в педиатрических пациентов. Хотя устройство i-STAT® выдавало достоверные значения при нормальном или слегка повышенном МНО $< 2,0$, оно оказалось ненадежным при значениях МНО $\geq 2,0$. Разница между двумя устройствами состоит в том, что i-STAT®, как выяснилось, занижает значения МНО при лабораторном МНО $\geq 2,0$. В то время как система CoaguChek® XS в такой ситуации завышает значения МНО. Однако в предыдущем исследовании было ограниченное число значений МНО $\geq 2,0$ (семь из 169 проб крови, 4,1%).

При интраоперационном кровотечении еще одним способом контроля общего гемостатического статуса может быть тромбоэластиграфия (TEG®) и тромбоэластометрия (ROTEM®). Однако эти методы дорогостоящи, затратны по времени и сложны в интерпретации, т.е. требуют подготовленного персонала. Эти проблемы могут ограничить их широкое применение в операционных и периоперационном режиме. За рамками периоперационного периода МНО также используется для мониторинга пациентов, принимающих варфарин или сопутствующий пероральный антикоагулянт. В этих случаях значение МНО в основном поддерживается в диапазоне от 2,0 до 3,0. Поскольку успешное применение варфарина требует частого мониторинга и коррекции дозы для удержания МНО в указанных пределах, портативное устройство для измерения МНО приветствовалось бы. До операции это устройство ИМЛ могло бы послужить для анализа на антикоагулянтный статус у детей до поступления в операционную. Сообщается, что система CoaguChek® XS сильно коррелирует с лабораторными тестами в терапевтическом диапазоне значений, хотя при увеличении МНО разница между результатами CoaguChek® XS и лаборатории растет. По сравнению с предыдущими исследованиями наше исследование показало, что расхождения между результатами системы CoaguChek® XS и лаборатории начинаются на низких значениях МНО. Причиной этому может быть тот факт, что настоящее исследование проводилось в динамическом интраоперационном режиме, когда пациенты получали внутривенные вливания в зависимости от кровотечения или потери других объемов. Резкое изменение объемного статуса могло повлиять на измерения ИМЛ по сравнению с исследованиями, проводимыми на амбулаторных пациентах, особенно с учетом небольшого размера когорты данного исследования.

Потенциальное ограничение настоящего исследования состоит в том, что для репрезентации пациентов с нарушениями функции свертывания крови использовались кардиологические случаи, хотя остаточный гепарин после ИК в этих случаях мог стать причиной систематической ошибки в результатах исследования. Хотя это может ограничивать генерализуемость пороговых значений МНО, обнаруженных в данном анализе, тем не менее важно давать количественное определение расхождению между значениями ИМЛ и лабораторными значениями МНО в присутствии таких факторов, искажающих результаты. Требуются дальнейшие исследования для верификации пределов точности системы CoaguChek® XS во время нарушения свертывания в отсутствии гепарина.

Поскольку целью настоящего исследования была предварительная оценка точности устройства ИМЛ, данные, касающиеся кровопотери, введения жидкости и потенциального использования устройства в помощь при проведении трансфузионной терапии не включались в план настоящего исследования. Кроме того, важно отметить, что устройство ИМЛ CoaguChek® XS было разработано для мониторинга хронической пероральной антикоагуляционной терапии варфариномм, а не для оценки интраоперационных изменений функции свертывания крови. Неиспользование устройства в периоперационном режиме не изменяет его потенциальной пользы для других клинических сценариев.

В итоге, измерения МНО, полученные с помощью устройства ИМЛ CoaguChek® XS, продемонстрировали умеренную корреляцию с эталонными лабораторными значениями в нормальном диапазоне МНО ($<2,0$). Хотя значения ИМЛ и лаборатории адекватно коррелировали до порогового значения МНО 3,5, эта корреляция существенно ослабевала при более высоких значениях МНО, что означает, что данные, полученные от CoaguChek® XS, становились клинически недостоверными. Значения, полученные от CoaguChek® XS, в большинстве случаев были выше по сравнению с эталонными лабораторными значениями в настоящем исследовании. Хотя устройство ИМЛ обеспечивает быстрое получение результатов, эти результаты оказываются недостаточно точными, для того, чтобы служить основанием для принятия клинического решения в случае, если ожидается повышенное МНО.

ГЕНРИХ ФРУСТОРФЕР, ГЮНТЕР ШМЕЛЦАЙЗЕН-РЕДЕКЕР / Объем капиллярной крови и интенсивность боли зависят от глубины проникновения ланцета / Журнал Diabetes Care, том 23, номер 4, апрель 2000

Пакод и др. изучали объемы крови и боль после проколов кожи на две разные глубины. Для этой цели они использовали более старый ланцет SoftTouch (производитель Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) с одной фиксированной глубиной проникновения вместо более современного устройства с настройками на несколько глубин. Авторы использовали устройство SoftTouch либо с плотно прикрученным колпачком, либо с колпачком, открученным на три четверти оборота, предполагая, что откручивая колпачок, они добьются менее глубокого проникновения. Однако в данном устройстве движение ланцета ускоряется растягивающейся пружиной до тех пор, пока кромка его пластикового корпуса не ударится о дно колпачка. Из этого положения он отскакивает и таким же образом убирается внутрь растянутой пружиной. Максимальная длина выхода ланцета из колпачка равняется номинальной глубине проникновения; она, по большому счету, независима от настройки колпачка, и повлиять на нее может только соотношение между кинетической энергией выпускаемого ланцета и приложенной в обратном направлении силой пружины. Мы проверили это предположение с помощью высокоскоростной видеокамеры, измеряющей длину выхода ланцета во время прокалывания им прозрачного силиконового блока при обеих настройках (SoftTouch; размеры ланцета 3,3 x 0,4 мм). При плотно прикрученном колпачке мы получили длину выхода ланцета в 1,85 мм. При колпачке, открученном на три четверти оборота (что соответствует подъему в 0,7 мм), длина выхода ланцета составила 1,70 мм. Этот результат подтвердил наше мнение о том, что Пакод и др. использовали примерно одну и ту же длину выхода для проникновения на нормальную и маленькую глубину. Поэтому неудивительно, что авторы не обнаружили различий в интенсивности боли при двух настройках колпачка. Соответственно, их результаты не отличаются от более ранних

выводов, демонстрирующих соотношение между длиной выхода ланцета и интенсивностью боли, которые были недавно подтверждены. Важным сообщением в статье Пакод и др. является сообщение об увеличении объемов капиллярной крови у подростков по мере увеличения возраста.

Ответ Фрустоферу и др.

Мы хотели бы поблагодарить др. Фрусторфера и его коллег за их интересный комментарий по поводу нашей статьи об объемах крови и боли после капиллярных проколов у детей и подростков с диабетом. Они предполагают, что откручивание колпачка устройства SoftTouch (производитель Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) не привело к уменьшению глубины проникновения, что подтверждается тестом на силиконовом блоке.

В то время как мы откручивали колпачок устройства SoftTouch, в новой версии этого устройства для прокола пальца (Ланцет BD; производитель Becton Dickinson Canada, Миссиссога, Онтарио, Канада) используется тот же подход с регулированием наконечника. Этот новый регулируемый наконечник позволяет изменять длину наконечника и, предположительно, глубину прокола. В пакете для распространения данное устройство рекламируется как устройство с контролем глубины проникновения. Мы полагаем, что наш подход привел к уменьшению глубины проникновения, что подтверждается значительно меньшим количеством крови, полученной при незакрученном колпачке (8,6 против 11,6 мкл; $P=0,03$). Уместность силиконового имитатора может зависеть от его сопротивляемости по сравнению с сопротивляемостью обычной ткани. Однако мы согласны, что влияние откручивания колпачка на глубину сложно предсказать, поскольку ланцет в подпружиненных устройствах может достичь наконечника, пусть и с меньшей кинетической энергией, и выйти за наконечник на ту же длину. Ланцеты с направляющими, которые останавливают ланцет на пути независимо от колпачка, возможно, более точны в плане контроля глубины прокола.

Что касается отсутствия существенной связи между глубиной прокола и болью у педиатрических пациентов, оно возможно из-за многих факторов, влияющих на восприятие боли детьми.

Мы благодарим Фрусторфера и др. за подчеркивание важности нашего наблюдения о малых объемах крови после капиллярных проколов у детей младшего возраста.

Хо Чанг, Яо-Жень Йе, Ранфон Ли, Чиа-Чун Ли и Джэнк-Хьюй Шью / Характеристика и клинические испытания инновационного высокоскоростного скарификатора / Журнале Applied Sciences – Апрель 2016

Краткое содержание: Инновационный высокоскоростной скарификатор оснащен ланцетом, который движется настолько быстро, что на него совсем не воздействует вибрация его пружины, кроме этого он не прокалывает кожу повторно, что значительно уменьшает боль у пациента с сахарным диабетом (СД) во время забора крови. Как показали экспериментальные измерения ускорения ланцета с помощью акселерометра, ланцет прокалывает кожу пациента только один раз. Максимальное ускорение и мгновенная скорость прокалывания в 9,4 раза и в 1,78 раз выше, чем у обычного прокалывающего устройства, соответственно. В то же время, период времени, в течение которого ланцет остается в коже на 0,014 сек короче, чем у обычного прокалывающего устройства. В результате клинического испытания, в котором принимали участие 100 участников, были получены статистические результаты цифровой рейтинговой шкалы боли (NRS), которая признана на международном уровне, как боль с наивысшей достоверностью, которые

показали, что показатель NRS у участников, которые использовали инновационный высокоскоростной скарификатор, был на 2,65 меньше, чем у тех, которые пользовались обычным прокалывающим устройством, а продолжительность боли после забора крови была на 76,1 мин короче.

Ключевые слова: прокалывающее устройство; самоконтроль глюкозы крови (SMBG); акселерометр; цифровая рейтинговая шкала (NRS)

1. Введение

В 2015 году число пациентов с сахарным диабетом (СД) в мире превысило 400 миллионов человек. Для контроля своего физического состояния, пациенты с СД должны использовать глюкометр для самоконтроля уровня глюкозы крови (SMBG) на ежедневной основе. Первым шагом в SMBG является сбор нескольких микролитров крови из кровяного капилляра. Для данного этапа необходимо использовать прокалывающее устройство для выполнения инвазивного воздействия на палец или на другую часть тела. Несмотря на то, что для SMBG требуется очень небольшое количество крови, часто основной причиной неудачи при выполнении прокалывания у пациентов с СД в соответствии с частотой, рекомендуемой врачами, является боль и психологический барьер.

Согласно соответствующей литературе, для того, чтобы уменьшить боль, вызванную прокалыванием, было разработано много методов SMBG. (1) Изменение формы и угла скоса кончика ланцета для уменьшения размера раны, которая возникает при прокалывании. (2) Покрытие поверхности ланцета специальным материалом, чтобы уменьшить трение между кожей и ланцетом и тем самым уменьшить боль. (3) Для пациентов с разным состоянием кожи следует использовать прокалывающие устройство с регулируемой глубиной прокола или с небольшим диаметром ланцета. Например, при взятии крови у младенцев с тонкой кожей глубину прокола ланцетом можно отрегулировать для уменьшения боли. (4) Изменение механической конструкции прокалывающего устройства для уменьшения вибрации ланцета используется для того, чтобы уменьшить рану от прокалывания. Сокращение времени в течение, которого ланцет находится в коже и количество проколов, также способствует уменьшению боли во время взятия крови. Однако вышеуказанные модификации не могут гарантировать, что ланцет проколёт кожу только один раз. Кроме того, невозможно будет проанализировать скорость прокалывания, ускорение и продолжительность пункции.

Основной целью данного исследования было добиться значительного уменьшения боли в процессе забора крови и сокращения продолжительности боли после взятия крови. Руководствуясь неадекватностью соответствующей литературы и дефектами продаваемых прокалывающих устройств, в данной работе было рассмотрено инновационный высокоскоростной скарификатор, который характеризуется тем, что при уколе пальца ланцет проникает в кожу только один раз и остается в коже в течение чрезвычайно короткого времени, что позволяет быстро осуществить процесс забора крови. Было проведено сравнение инновационного высокоскоростного скарификатора с обычным коммерчески доступным прокалывающим устройством. Кроме того, были проведены клинические испытания, которые включали анкетирование для выявления индекса боли, чтобы доказать, что инновационный высокоскоростной скарификатор может снизить уровень боли у пациентов с диабетом во время процесса забора крови.

2. Детали эксперимента

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

2.1. Принцип действия прокалывающего устройства

Внутренняя структура обычного прокалывающего устройства включает в себя основную несущую колонку, держатель ланцета и пружину. Сжимающая сила пружины используется для создания пробивной силы. Чтобы предотвратить движение ланцета при вибрации пружины, пружина нового прокалывающего устройства отделена от держателя ланцета. Основное отличие данного устройства от обычного прокалывающего устройства заключается в том, что передний конец его основной несущей колонки прикреплен к железному кубу большей массы, который в свою очередь соединен с пружиной для образования единой конструкции. На Рисунке 1 приведено сравнение внутренней структуры обычного прокалывающего устройства и инновационного высокоскоростного скарификатора. Как показано на Рисунке 1, инновационный высокоскоростной скарификатор сконструирован таким образом, что пружина отделена от ланцета, а к самой пружине крепится железный куб большей массы. Масса металлического блока – 1,2 г, а масса держателя ланцета – 0,54 г. Характеристики его пружины такие же, как и у продаваемого прокалывающего устройства, пружина которого изготовлена из струнной проволоки диаметром 0,6 мм, наружным диаметром 6,1 мм, эффективным числом катушек 20, свободной длиной 32 мм, значением k равному 0,113 кгс/мм и требуемом усилии нагрузки 1,2 кгс. Обычное устройство, используемое в данном исследовании, называется Sterolance (Компания Shili Co., Ltd, Тайвань). Ланцет, используемый в инновационном высокоскоростном скарификаторе, имеет те же характеристики, что и коммерчески доступное прокалывающее устройство и оба из них являются ланцетами Easy Touch 28 калибра (Компания MNC Medical Products, Эрфилд, штат Огайо, США).

Обычная технология



Предложенная технология

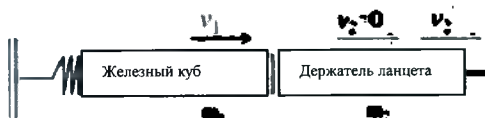


Рисунок 1. Сравнение основных внутренних конструкций обычного прокалывающего устройства и инновационного высокоскоростного скарификатора

После прокола пальца инновационным высокоскоростным скарификатором, железный куб в тот же момент ударяется о держатель ланцета. Исходя из теории об одномерном упругом столкновении в Уравнении (1) представлена скорость железного куба (v_{11}) и скорость держателя ланцета (v_{21}) после удара.

$$\begin{cases} v_1' = \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_1 + \frac{2m_2}{m_1 + m_2} v_2 \\ v_2' = \frac{2m_1}{m_1 + m_2} v_1 - \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_2 \end{cases} \quad (1)$$

В соответствии с особыми условиями упругого столкновения могут иметь место следующие три ситуации

(1) Если $m_1 = m_2$, тогда

$$\begin{cases} v_1' \cong v_1 \\ v_2' \cong 2v_1 \end{cases} \quad (2)$$

(2) Если $m_1 > m_2$, и $v_2 = 0$, тогда

$$\begin{cases} v_1' = \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_1 + \frac{2m_1}{m_1 + m_2} v_2 \\ v_2' = \frac{2m_1}{m_1 + m_2} v_1 - \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_2 \end{cases} \quad (3)$$

(3) Если $m_1 \gg m_2$, и $v_2 = 0$, тогда

$$\begin{cases} v_1' \cong v_1 \\ v_2' \cong 2v_1 \end{cases} \quad (4)$$

Исходя из предположения (3) выше, если масса (m_1) железного куба (ударника) значительно превышает массу держателя ланцета (m_2), то после удара скорость держателя ланцета примерно равна удвоенной скорости обычного прокалывающего устройства, что подразумевает под собой, что ланцет инновационного высокоскоростного скариффикатора будет демонстрировать высокоскоростное перемещение. Поскольку пружина и держатель ланцета сконструированы таким образом, что они не зависят друг от друга, после того, как прокалывающее устройство выполнило прокол пальца, вибрации пружины в разные стороны не влияют на его ланцет, и поэтому он прокалывает кожу только один раз. Таким образом, длительно пребывания ланцета в коже может быть значительно сокращена, а боль от прокалывания значительно уменьшена.

В данной работе акселерометр используется для измерения легкого движения ланцета, а схемы комплектования используются для получения его ускорения. На Рисунке 2, на котором представлены настройка устройства для выполнения эксперимента по измерению ускорения прокалывающего устройства, видно, что транзитный сегмент (1) зажимает прокалывающее устройство (2), а акселерометр (3) используется для измерения ускорения ланцета сразу после того как он ударяется о прокалывающее устройство. Данные ускорения и скорости передаются на приемное устройство (4), которое соединено с компьютером (5). Последующий анализ выполняется с помощью программных пакетов Pico Scope 6 (2013, PICO Technology, Eaton Socon, England) и программных пакетов Matlab (Версия 7, Компания MathWorks, Натик, штат Массачусетс, США, 2014). Интервал отбора проб приемного устройства, который устанавливается с помощью аналитического программного обеспечения Pico Scope 6, составляет 2 мкс, поэтому за одну секунду можно выполнить 500000 проб. При этом будет использоваться непрерывный отбор проб. Кроме того, каждый эксперимент выполняется в трех экземплярах, а среднее значение измерений используется в последующих расчетах.

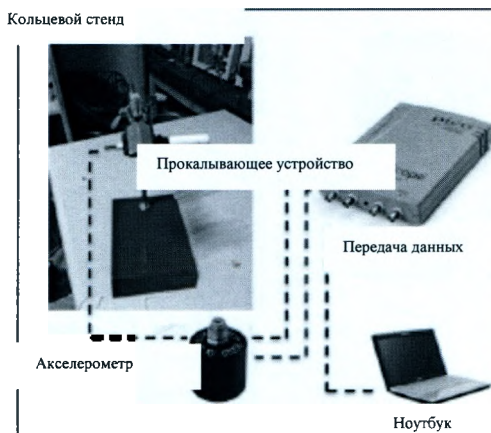
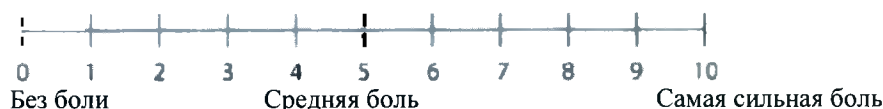


Рисунок 2. Экспериментальная настройка для выполнения тестирования производительности высокоскоростного скарификатора

2.2. Клиническое исследование

Цифровая рейтинговая шкала (NRS) используется для оценки боли. На рисунке 3 показано использование NRS в данном исследовании для оценки уровня боли и ее продолжительностью, вызванной проколом. NRS оценивает количество ощущаемой боли, в соответствии с тем как сами пациенты ее оценили, в момент испытания наибольшей боли. Для выражения уровня боли в NRS используется шкала от 0 до 10. Низкая оценка указывает на то, что пациент испытывает небольшую боль. Прокалывающее устройство может способствовать острой боли не только связанной с прокалыванием, а также боли, которая вызванная разрушением кровеносных сосудов и мягких тканей во внутреннем слое кожи. Такая боль может сохраняться в течение некоторого времени после забора крови. Поэтому время, необходимое для заживления ран, зависит от самого процесса прокалывания и условий прокалывания. Потенциальным периодом боли может считаться каждый 15-минутный период после взятия крови. Участники эксперимента могут указать на один из семи диапазонов возможного возникновения боли. Кроме того, в тесте на производительность прокалывающего устройства, Образец А – это обычное прокалывающее устройство, а Образец Б – это новый высокоскоростной скарификатор.

А. Цифровая рейтинговая шкала (NRS)



Пожалуйста, поставьте отметку на линии между 0 и 10 для указания количества боли, которое вы ощущаете в данный момент.

Б. Какое время длиться боль после использования прокалывающего устройства?

- ☐ 0~15 минут ☐ 15~30 минут ☐ 30~60 минут ☐ 1~2 часа ☐ 2~4 часа
☐ 4~6 часов ☐ ____ часов

Рисунок 3. Цифровая рейтинговая шкала (NRS) и возможный период продолжительности боли, связанной с выполнением прокола.

В клинических испытаниях и анкетировании приняли участие 100 человек. Участники с СД были случайным образом выбраны из пациентов с 1 типом СД (T1DM) и 2 типом СД (T2DM), которые на постоянной основе выполняют SMBG.

Пациенты с ослабленным зрением и те, кто уже участвовал в подобном эксперименте, были исключены. Кроме того, ни у одного из участников не было заболеваний крови, таких как анемия, нарушение работы лейкоцитов или нарушений свертываемости крови и т.д. Из 100 пациентов, 61 были мужчины (61%) и 39 женщины (39%). Средний возраст участников составил 32,25 лет ($SD = 21,2$), а самый высокий процент, 30%, были в возрасте от 21 до 30 лет. В Таблице 1 приведено возрастное распределение участников.

Таблица 1. Возрастное распределение участников, принимающих участие в клинических исследованиях боли ($N = 100$).

Переменные (Возраст)	Количество (n)	%
Меньше 20	10	10%
21 – 30	30	30%
31 – 40	23	23%
41 – 50	24	24%
51 – 60	10	10%
Больше 61	3	3%

3. Результаты и обсуждение

3.1. Характеристики инновационного высокоскоростного скарификатора

На Рисунке 4а представлен трехмерный структурно расширенный вид нового прокалывающего устройства. На Рисунке 4b представлено моделирование его трехмерной сборки. Фактические размеры готового изделия: длина – 105 мм, внешний диаметр – 16 мм и масса – 15,5 г.



(a)



(b)

Рисунок 4. Инновационный высокоскоростной скарификатор: (a) структурно расширенный вид; (b) схематическое представление трехмерной сборки

После выполнения эксперимента с акселерометром, выполняют сравнение измеренных данных по ускорению ланцета после того как прокалывающее устройство выполнило прокол пальца, как показано на Рисунке 5а. На Рисунке 5а видно, что ускорение обычного прокалывающего устройства составляет $0,236 \text{ м/с}^2$, и ланцет вибрирует 4 раза, вместе с вибрацией пружины. У высокоскоростного скарификатора ускорение равно $2,23 \text{ м/с}^2$, что в 9,4 раза больше, чем у обычного прокалывающего устройства, и его ланцет возвращается в стабильное состояние очень быстро после выполнения первого прокола. Интеграция сигналов ускорения в соответствии со временем в интерфейс программы Matlab, дает

возможность проанализировать скорость во временной области. Как показано на Рисунке 5b, максимальная скорость, с которой обычное прокалывающее устройство прокалывает кожу, составляет 1,468 м/с, а максимальная скорость высокоскоростного ланцета составляет 2,62 м / с, что в 1,78 раза больше, чем у первого устройства. Исходя из этого, усовершенствованный высокоскоростной скарификатор оснащен железным кубом большей массы, который ударяет по держателю ланцета и тем самым вызывает большую прокалывающую скорость. Интеграция скорости с временным диапазоном показывает соотношение между перемещением ланцета и временем, что изображено на Рисунке 5с. На Рисунке 5с смещение 5,5 мм соответствует положению, когда прокалывающее устройство, прикрепленное к вращательному колпачку, соприкасается с кожей. Как показано на Рисунке, обычное прокалывающее устройство прокалывает кожу три раза, а ланцет остается в коже в течение 0,018 с.

Ланцет высокоскоростного скарификатора прокалывает кожу только один раз и остается в коже всего на 0,004 с, что на 0,014 с показателя предыдущего устройства. Поскольку ланцет нового высокоскоростного скарификатора прокалывает кожу только один раз и остается в коже в течение гораздо меньшего периода времени, боль, вызываемая проколом, будет намного меньше, а время заживления раны короче. Обычно продаваемое прокалывающее устройство продается по цене 13-50 долларов США. Приведенный высокоскоростной скарификатор, благодаря своей простой структуре, стоит дешевле обычного прокалывающего устройства, но его функции превосходят по показателям все другие прокалывающие устройства, выпускаемые всемирно известной фармацевтической компанией.

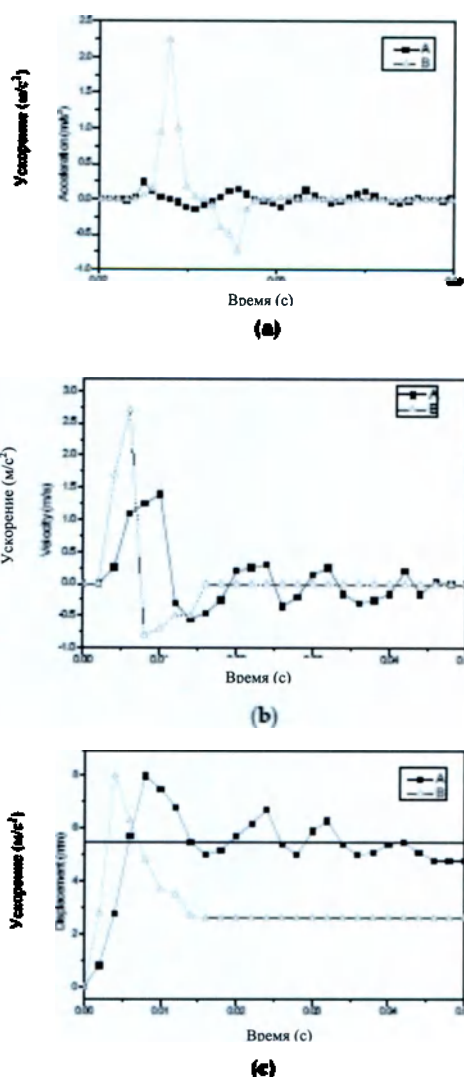


Рисунок 5. Соотношения между (а) ускорением, (б) скоростью, (с) смещением и временем двух типов прокалывающего устройства

3.2. Результаты клинических испытаний

Результаты испытаний были проанализированы в SPSS. В Таблице 2 представлены статистические результаты, касающиеся индекса боли и продолжительности боли в эксперименте, в котором использовались оба вида прокалывающего устройства.

На Рисунке 6а приведено сравнение значения индекса боли в соответствии с цифровой рейтинговой шкалой (NRS), полученной для обоих типов прокалывающего устройства. Исходя из Таблицы 2 и Рисунка 6а, средняя оценка NRS для Образца А составляет 6,46, а для Образца В 3,81, что на 2,65 меньше прежнего значения. Таким образом, обычное прокалывающее устройство вызывает большую боль, а высокоскоростной скарификатор вызывает лишь небольшую боль. Большинство участников поставили оценку 2 по шкале NRS для второго устройства. В Таблице 2 показано, что доверительные интервалы для образцов А и В составляют 6,01-6,90 и 3,24-4,35 соответственно. На Рисунке 6б приведено сравнение продолжительности боли после того, как два типа прокалывающих устройств были использованы для забора крови. При использовании Образца А, прокол больше не вызывал боль после истечения 129,5 мин.. При использовании Образца В, боль полностью исчезла примерно через 53,4 мин после забора крови, что на 76,1 мин раньше, чем при

использовании Образца А. Следовательно, продолжительность боли составила в 0,41 раза меньше. Большинство участников отметили, что боль исчезла через 30 минут после забора крови. В Таблице 2 показано, что 95% доверительные интервалы для образцов А и В составляют 83,9-160 и 37,9-68,8 соответственно. В соответствии с вышеописанным экспериментом по оценке боли, не только показатель индекса боли, полученный при использовании нового высокоскоростного скарификатора намного ниже, чем показатели, полученные для обычного прокалывающего устройства, но также и продолжительно боли была намного ниже.

Таблица 2. Статистические результаты эксперимента по оценке боли с использованием двух типов прокалывающих устройств.

Переменные	Уровень боли $M \pm SE$	95% доверительный интервал
NRS		
Образец А	$6,46 \pm 0,22$	6,01 – 6,90
Образец В	$3,82 \pm 0,27$	3,24 – 4,35
Время продолжительности боли		
Образец А	$129,5 \pm 15$	83,9 – 160
Образец В	$53,4 \pm 7,67$	37,9 – 68,8

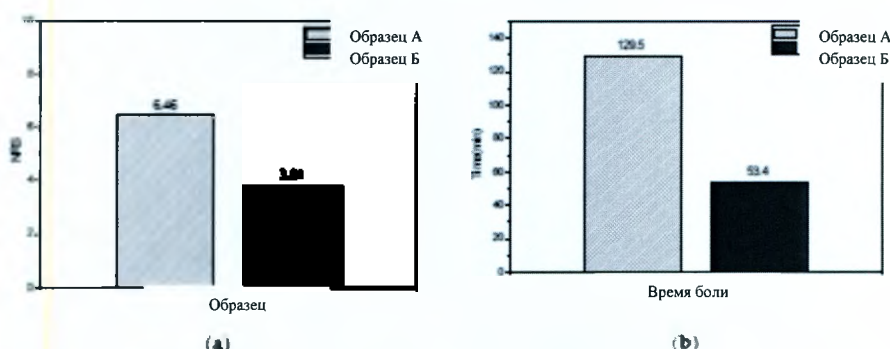


Рисунок 6. Сравнение (а) индекса боли, (б) продолжительности боли после забора крови при выполнении эксперимента по оценке боли с помощью двух типов прокалывающих устройств.

4. Выводы

Новый высокоскоростной скарификатор для эффективного прокалывания компенсирует недостатки обычного прокалывающего устройства, которое несколько раз пробивает кожу из-за вибрации пружины, тем самым провоцирует меньше боли в процессе забора крови. Измерения ускорения данного инновационного высокоскоростного скарификатора и результаты клинического исследования подтверждают следующие выводы:

- (1) После того, как обычное прокалывающее устройство прокалывает палец, его ланцет трижды проникает в кожу, тогда как ланцет нового высокоскоростного скарификатора прокалывает кожу только один раз. Ускорение и скорость ланцета нового высокоскоростного скарификатора в 9,4 и 1,78 раза выше, чем у обычного прокалывающего устройства, соответственно. Ланцет инновационного высокоскоростного скарификатора остается в коже на 0,014 с меньше, у обычного прокалывающего устройства.
- (2) Исходя из статистических результатов клинических испытаний, средняя оценка NRS боли у пользователей нового высокоскоростного скарификатора составляет 3,81, что на 2,65 меньше, чем у обычного прокалывающего устройства, а продолжительность боли после забора крови составляет 53,4 мин, что составляет в

0,41 раза меньше в сравнении с использованием обычного прокалывающего устройства.

Лутц Хайнеманн, Дирк Боекер / Прокалывание: Quo Vadis (куда идешь)? / Журнал о диабете Наука и технология Том 5, выпуск 4, июль 2011 г.

Аннотация

На сегодняшний день, для большинства пациентов с сахарным диабетом стандартная процедура заключается в проколе пальцев или альтернативных мест для получения образца крови и самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК). Потребность в частом прокалывании и связанных с ним дискомфортом, а также боль могут рассматриваться в качестве ключевого препятствия для пациентов, которые соблюдают режим СКГК. Эта статья предоставляет обзор статус-кво и перспективу проведения процедуры прокалывания, с акцентом на ключевые области перспективной разработки, обусловленные потребностями клиентов и рынка. Мы также рассмотрим технические вопросы и предложим условия для возможных улучшений.

Акт пунктирования кожи с помощью скарификатора, для получения образца крови, по-видимому, остается стандартной процедурой в обозримом будущем, поскольку альтернативные способы получения образца крови не продемонстрировали общего превосходства (например, с помощью лазерной технологии). Другие методы, которые избегают полного прокалывания, также не получили широкого признания на рынке (например, минимально инвазивный непрерывный мониторинг глюкозы) или не продемонстрировали перспективность сбоку технологии (например, безконтактный мониторинг глюкозы).

В отношении измерителей уровня глюкозы в крови (ГК) и тест-полосок, прокалывание является «пасынком» в отношении коммерческого внимания и усилий в области развития. Тем не менее, были сделаны значительные технические усовершенствования в данной области ключевых потребностей клиентов, включая лучшую результативность (в отношении боли, заживления ран и долговременной чувствительности), снижение затрат и более высокую интеграцию с другими компонентами мониторинга ГК (например, интеграция прокалывающего устройства с глюкометром). С технической точки зрения, очевидно, что может проводиться очень удобный метод прокалывания; Однако для этого по-прежнему требуются передовые и сложные устройства. Для достижения такого уровня сложности и действия необходимы новые разработки с менее сложными и дорогостоящими системными конструкциями. Мотивация производителей проводить данные виды разработок скомпрометирована тем фактом, что они могут не окупить свои затраты на разработку коммерческих передовых систем прокалывания за счет прямой прибыли, а только за счет положительного влияния на соблюдение и повышения прибыльности использования датчиков.

Мы полагаем, что две основные движущие силы будут продолжать продвигать развитие технологии прокалывания и отбора проб: (1) необходимость максимального комфорта при прокалывании и (2) появление полностью интегрированных систем, предлагающих устройства, в которое включены все шаги для СКГК, что обеспечит получение «одношагового» опыта. Исполнение «неважного» прокалывания позволит устранить ключевой барьер для соблюдения режима СКГК. Предоставление сложных устройств для

прокалывания, которые обеспечат высочайший уровень комфорта и / или тщательный отбор проб крови, является ключом к улучшению восприятия данной процедуры пользователем. Это может произвести более сильное влияние на метаболический контроль, чем многие из новых и дорогих антидиабетических препаратов.

Ключевые слова: взятие крови из пальца, инсулинотерапия, прокалывание, боль, самоконтроль уровня глюкозы в крови

Введение

«Одна из вещей, которую я постоянно использую, - это прокалывающее устройство. Разве не мы все? Да, да, мы используем, но я не думаю, что большинство людей так много об этом думают» 1.

Миллионы людей с диабетом ежедневно по несколько раз прокалывают свои пальцы в качестве отправной точки для выполнения самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК). Существующие рекомендации предполагают, что все люди с диабетом типа 1 измеряют уровень глюкозы, по крайней мере, 3-4 раза в день. Для других типов диабета (например, инсулинозависимые люди со 2 типом диабета), рекомендуются разные подходы, в то время как для людей с диабетом 2 типа и без лечения инсулином рекомендации для СКГК очень противоречивы (то есть в пределах от рекомендаций для частого тестирования до отсутствия тестирования СКГК вообще). Самоконтроль уровня глюкозы в крови необходим для корректировки дозы прандиального инсулина, основанной на текущем уровне глюкозы в крови (ГК) и потреблении углеводов, при использовании интенсивного режима лечения инсулином. Кроме того, СКГК позволяет выявить низкие уровни ГК для профилактики гипогликемии. С течением времени результаты СКГК могут анализироваться для выявления суточных закономерностей в гликемическом контроле пациентов, для корректировки схемы лечения диабета. С течением времени результаты СКГК могут анализироваться для выявления суточной картины в гликемическом контроле пациентов, для корректировки схемы лечения диабета.

К сожалению, процесс частого забора проб крови причиняет неудобства, он довольно болезненный, потенциально дорогостоящий и представляет долгосрочные проблемы с чувствительностью пальцев. Эти проблемы являются основными причинами, по которым, часто, пациенты не хотят выполнять СКГК и часто не следуют рекомендациям терапии.² Сокращенная частота измерения ГК тесно связана с субоптимальным метаболическим контролем [т.е. с высоким уровнем гликированного гемоглобина (A1C)]³, что в свою очередь, тесно связано с развитием осложнений, связанных с диабетом. Поэтому любое сокращение барьеров для выполнения СКГК очень важно для пациентов, во избежание серьезных осложнений диабета и столь же важно для поставщиков медицинского страхования, которые обеспокоены огромными расходами, связанными с лечением данных осложнений.⁴

Учитывая историю рынка СКГК и его эволюционное поэтапное развитие, существует значительный финансовый стимул для всех производителей выделить значительные ресурсы на внедрение следующего поколения удобства и уровня действия глюкометров, а также общего улучшения системы. Однако динамика рынка изменилась. Появление новых способных конкурентов на рынке и растущая практика проведения конкурентных торгов ускорили ценовую эрозию тест-полосок для глюкозы и привели к общему сокращению нормы прибыли системы мониторинга ГК. Это накладывает серьезные ограничения и на разработку и на внедрение новых систем прокалывания. Чтобы окупить инвестиции и

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

получить достаточную долю на рынке, эти системы прокалывания должны быть конкурентоспособными по стоимости и технологически передовыми.

Более того, необходимо поставить продвижение системы мониторинга глюкозы в перспективу со всей сферой соблюдения пользователями и появлением соответствующих программ борьбы с болезнями. Кроме того, при оценке ценности новых концепций необходимо учитывать новые способы взаимодействия между пользователями. Крайне важно понять взаимосвязь этих факторов, чтобы реально оценить выгоду от усовершенствований, ориентированных систем на технологии.

В конечном счете, рынок глюкометров был и, вероятно, продолжит поэтапный эволюционный путь. Новые системы прокалывания должны стремиться к балансу инноваций, качества, стоимости и риска. Любой проект по разработке будущего высокоэффективного прокалывающего устройства, который предусматривает захват значительной доли на рынке, должен принять эти реалии и предложить дизайн, который позволит достичь наивысшего эффекта в одном или более усовершенствованном инструменте и доступной стоимости. Воспринимаемая более высокая ценность и улучшенный потребительский опыт с более высоким коэффициентом действия вряд ли оправдывают какие-либо существенные косвенные издержки, которые имеют «прямое отношение к клиенту».

Давайте рассмотрим взгляды различных заинтересованных сторон в схеме мониторинга глюкозы:

Пациенты

Для пациентов СКГК, вероятно, самая неудобная часть диабетической терапии, поскольку она связана с рядом неприятных вопросов. Например, боль, связанная с прокалыванием, часто намного выше, чем перенесённая при инъекциях инсулина. Частые прокалывания кончиков пальцев субоптимальными устройствами на протяжении многих лет могут привести к развитию значительного рубцевания и потери чувствительности на кончиках пальцев (которые все еще остаются восприимчивыми к боли). Все эти следствия четко представляют собой дополнительную потерю качества жизни в дополнение к бремени хронической болезни в течение всей жизни.

Поставщики медицинских услуг

Поставщик медицинских услуг (ПМУ), как правило, осознает важность СКГК, в качестве части общего терапевтического режима. ПМУ хочет, чтобы пациент соблюдал режим СКГК, чтобы пациент мог принимать надлежащие ежедневные (от еды к еде) терапевтические решения и избегать тяжелых гипогликемических кризов. Это позволяет ПМУ, во время посещения офиса или просматривания телефона / интернета, принимать обоснованные решения о корректировке терапии. ПМУ заинтересован в принятии обоснованных терапевтических решений, основанных на частых результатах СКГК, хотя они часто уделяют мало внимания проблеме прокалывания.

Страховщики/Плательщики

Соответствие терапии - ключевая проблема страховщиков; Однако все компоненты затрат, связанные с хроническим заболеванием, такие как диабет, находятся под серьезным контролем. Несмотря на доказанный факт, что частый СКГК связан с лучшим контролем над регуляцией обмена и более низкой частотой долгосрочных осложнений, страховщики часто

вынуждены сосредотачиваться на краткосрочном контроле над издержками.³ Зачастую это приводит к снижению их возмещений за расширенные или передовые процессы мониторинга [например, непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ)]. Страховщики начали обсуждение полезности СКГК для пациентов, не использующих инсулин, с диабетом 2 типа. Кроме того, необходимость сокращения вынуждает их часто использовать конкурентную торговлю, толкая устройства мониторинга глюкозы в ценовые войны, как это очевидно на рынках потребительских товаров. Благодаря всем этим изменениям способность компаний внедрять новые, технологически продвинутые системы, требующие более высокой цены, стала сильно ограничена.

Диагностические компании

Для некоторых крупных компаний рынок прокалывания составляет до 5-7% дохода от всего рынка мониторинга глюкозы (> 10 млрд долларов в 2010 году). Инвестиции в передовые системы прокалывания крупных компаний в первую очередь рассматриваются в связи с их потенциальным положительным воздействием на сопутствующие системы мониторинга глюкозы. Тем не менее, предложения передовых систем прокалывания, могут стать результатом хорошей финансовой отдачи на свой счет. Лидеры рынка фактически фиксируют стабильные доходы, позиционирование на рынке и позитивное восприятие клиентов, предлагая ведущие системы прокалывания. Новый аспект для инвестиций в передовые системы прокалывания будет развиваться, поскольку компании разрабатывают полностью интегрированные системы мониторинга глюкозы (то есть, интеграцию прокалывающего устройства с глюкометром), где высокодействующие прокалывающие устройства являются обязательными для использования преимущества малообъемных датчиков глюкозы (необходимый объем крови менее 0,1 мл. см. следующее обсуждение) и осуществить одноэтапное измерение уровня ГК с возможным безболезненным отбором проб. С учетом уровня возмещений, компаниям часто приходится идти «на риск» и субсидировать системы первого поколения с надеждой окупить свои инвестиции за счет улучшения продуктов будущих поколений.

Суммируя вышесказанное, прокалывание не имеет передового места в СКГК. Этот процесс в основном недооценивается, а инвестиции в основном направляются на улучшение действия глюкометра и (ненужное) сокращение объема крови. Академические круги отражают данную ситуацию: не проводятся симпозиумы; всего лишь несколько научных заседаний; А также это касается очень небольшого количества научных публикаций, в которых сообщается о научных исследованиях касательно прокалывания. Поиск литературы в PUBMED с поисковыми терминами самоконтроля уровня глюкозы в крови и боли привел лишь к 14 совпадениям. Было проведено несколько прямых сравнительных исследований, сравнивающих различные устройства для прокалывания, демонстрирующие значительные различия в боли. 5-9. Интересно, что системный обзор о прокалывании никогда не публиковался, что резко контрастирует с большим количеством обзоров о СКГК в целом.

Тем не менее, следует отметить, что в Интернете тема прокалывания регулярно обсуждается самими пациентами на нескольких сайтах, например, www.diabetesmine.com/2008/01/alternative-pri.html (посещаемый 11 ноября 2010 года). В Великобритании, Агентство по закупкам и снабжению Национальной системы здравоохранения также предоставляет информацию о доступных системах прокалывания (www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON202540_0?useSecondary=&showpage=2; visited November 11, 2010).

В «Руководстве по ресурсам для прогнозирования диабета 2009» приведено 51 различных устройств для прокалывания, произведенных 16 различными компаниями (forecast.diabetes.org/files/images/LancetsChartREVISED.pdf; посещаемый 1 ноября 2010 года). Это говорит о том, что устройства для прокалывания предоставляют интересную рыночную возможность для компаний, либо в качестве автономных устройств, либо в качестве компонентов систем мониторинга. Несмотря на эту привлекательность, присутствует очень мало общедоступных источников знаний о технологии и общих характеристиках этих устройств или способах их развития. Интересно, что, в отличие от глюкометров, количество статей, связанных с прокалыванием, и / или прямая реклама в диабетических журналах относительно невелика, несмотря на существенные технические ноу-хау, накопленные в диагностических компаниях на протяжении многих лет. Коммерческие тайны, находясь под полной защитой, не доступны для общественности и, что более важно, для конкурентов (например, информация о действии прокалывания в отношении геометрии скарификатора, физиологии кожи, структуры нервов, анатомии кожи и свойств текстуры). Кроме того, компании, по понятным причинам, не желают делиться потенциальными улучшениями, рекламировать направление исследований или стратегии будущего продукта.

Эта обзорная статья рассматривает общедоступные знания о ключевых аспектах технологии прокалывания и будущих возможностях для ее улучшения.

Область прокалывания

Попытка предсказать и оценить будущее процедуры прокалывания требует понимания приоритета потребительских потребностей и того, сколько и каких классов ожидают различные системы прокалывания. Кроме того, потребности конкретного клиента, связанные с прокалыванием, следует рассматривать как часть всей системы измерения уровня глюкозы, а также рассматривать в свете общего развития в области лечения диабета и хронических заболеваний, все из которых направлены на улучшение соответствия. Рассмотрение систем прокалывания и возможных будущих разработок должно поддерживать соответствие высокой терапии в качестве ориентира и конечной цели. **Рисунок 1** изображает эту ситуацию и показывает главные аспекты лечения диабета и прокалывания как часть общей схемы мониторинга глюкозы.

Усилия по управлению ходом заболевания сами по себе играют важную роль в соответствии пациента с рекомендованными схемами терапии и могут помочь людям принять или перенести технические и неудобные препятствия (например, боль при прокалывании). Иногда, однако, улучшения в соблюдении могут быть достигнуты более легко и эффективно с изменениями поведения, основанными на управлении заболеванием. Таким образом, любая компания, рассматривающая инвестиции в улучшение соответствия терапии путем совершенствования технологий, должна рассматривать инвестиции в управление болезнями как реальную альтернативу, чтобы не переборщить с передовыми техническими разработками. Тем не менее, процедура прокалывания играет роль «стража» в общем каскаде мониторинга глюкозы. Можно утверждать, что сегодня она представляет собой ключевой барьер для соблюдения пациентами предписанного режима СКГК. Устранение этого барьера имеет много преимуществ и может существенно принести помощь сегодняшней борьбе с диабетом.

Наше обсуждение «будущей процедуры прокалывания» структурировано по трем аспектам:

1. Рассмотрение потребностей клиентов в качестве приоритетных критериев эффективности в свете
2. Технические возможности и ограничения при учете
3. Аспекты системы продуктов (например, стоимость и возмещение).

Рисунок 2 предоставляет обзор ключевых определяющих факторов в этих трех областях.

Потребительские потребности

Чтобы определить, какие технические усовершенствования и инвестиции необходимы, нужно расставить приоритеты для неудовлетворенных потребностей клиентов и рассмотреть их рыночную значимость и взаимозависимость (например, соотношение цены и эффективности действия). К сожалению, не существует общедоступных исследований, которые позволили бы провести такую объективную оценку. На рисунке 3 представлен субъективный взгляд авторов на рыночную значимость различных потребностей клиентов, и поэтому его следует интерпретировать с осторожностью при определении будущих направлений.

Боли и заживление ран являются первоочередными аспектами работы. Полное возмещение расходов наряду с бескомпромиссной простотой использования - наивысшие системные требования.

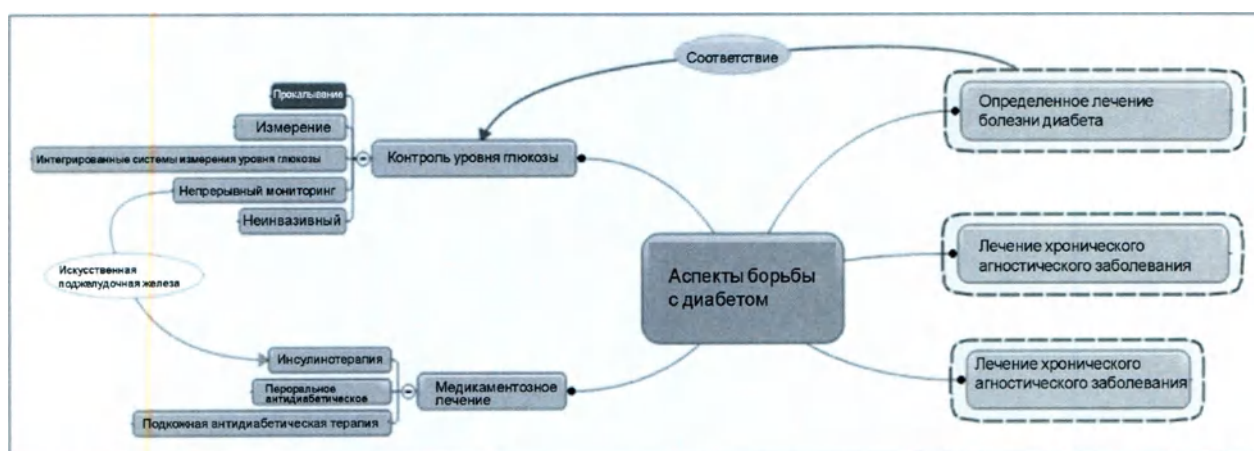


Рисунок 1 Общий вид борьбы с диабетом и позиция процедуры прокалывания

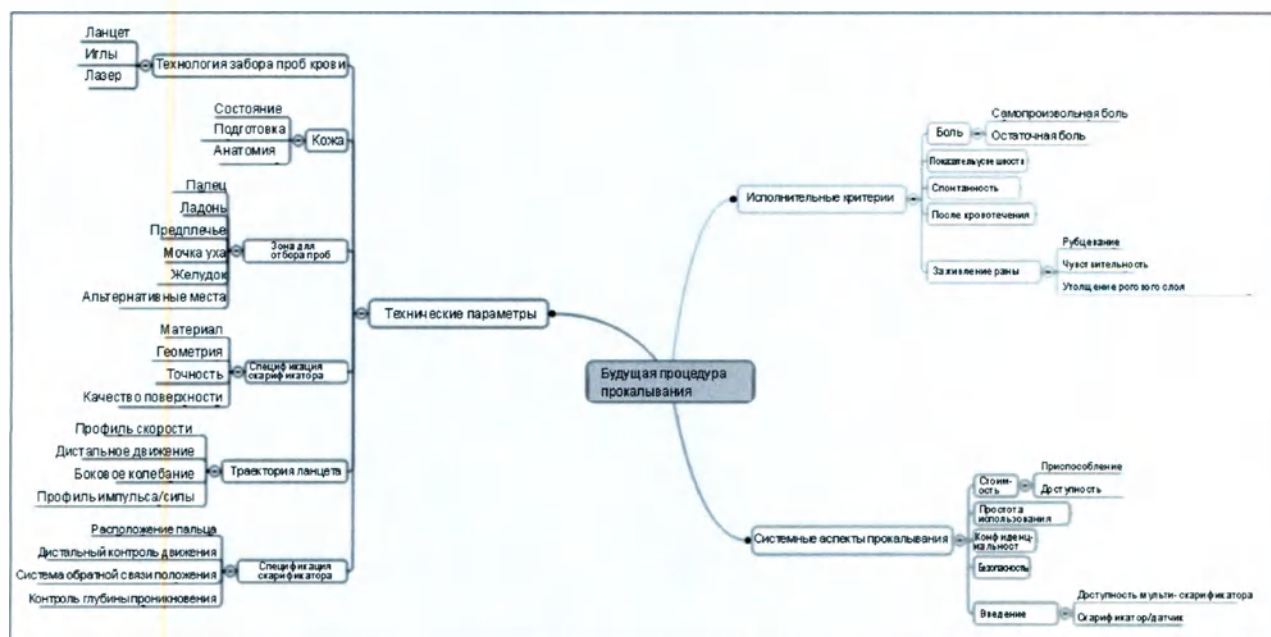


Рисунок 2 Будущая процедура прокалывания: обзор ключевых определяющих факторов в трех областях

Потребности клиента		Значение
Действие	Самопроизвольная боль (отсутствие боли)	3
	Заживление раны (рубцевание/чувствительность)	2
	Заживление раны (подкожное утолщение)	2
	Остаточная боль (отсутствие боли)	2
	Спонтанность	1
	Показатель успешности	1
	После кровотечения	1
Системные	Стоимость инструмента (высокое действие)	
	Введение ланцета /датчика	

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России

Простота использования	
Доступность цены (полностью возмещена)	
Безопасность	2
Доступность введения мульти- скарификатора	1
Конфиденциальность	1

Рисунок 3 Приоритетный список потребностей клиентов в отношении (1) действия и (2) системных аспектов прокалывающих устройств. Масштаб от 3 (высокий) до 1 (низкий). ПК, подкожно.

При определении приоритетов в этих аспектах необходимо различать концепции текущего устройства для прокалывания от будущих полностью введенных систем, где выборка и функция датчика интегрированы в одношаговый процесс измерения (см. Следующее обсуждение). Такие системы имеют большой потенциал, несмотря на технические трудности и требующие значительных усилий в области развития.

Современная практика

Современная практика прокалывания и ее предполагаемые препятствия являются важными аспектами проектирования будущих систем. Основные вопросы заключаются в следующем:

1. Как пациенты практикуют прокалывание на повседневной основе (и почему)?
2. Почему мы прокалываем пальцы (несмотря на их высокую чувствительность)?
3. В каком объеме образца крови мы нуждаемся?
4. Как мы уменьшаем боль?

Как пациенты практикуют прокалывание на повседневной основе (и почему)?

Дискомфорт при прокалывании, например, самопроизвольная боль (то есть боль, которая ощущается сразу при прокалывании), остаточная боль (то есть длительная боль, которая ощущается в течение минут или даже часов после факта прокалывания), и заживление ран увеличивается при использовании пациентами одного и того же скарификатора несколько раз, так как острота скарификатора уменьшается. Собственно, речь идет не столько об остроте скарификатора (краях граней), сколько о сгибе кончика скарификатора (рисунок 4).

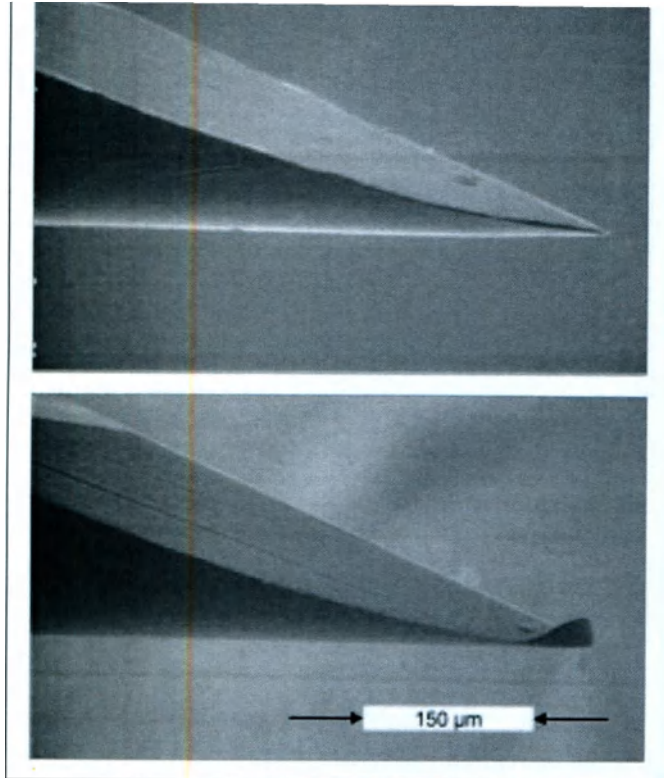


Рисунок 4. В естественном виде и использованный скарификатор после однократного проникновения через кожу

Кончик согнутого скарификатора влияет на самопроизвольную боль иначе, чем остаточную боль и заживление ран. Когда скарификатор согнут во время входящей траектории и извлечен в дрожащей или не прямой линии, согнутый наконечник «делает шероховатым» канал раны, что вызывает (1) остаточную боль, (2) плохое закрытие раны (в том числе после кровотечения) и (3) нарушение заживления ран (например, рубцевание). Время дрожания в движениях извлекающего скарификатора значительно отличается среди различных устройств прокалывания, что объясняет, почему отрицательные эффекты сгиба наконечника скарификатора (который всегда происходит) изменяется в зависимости от используемого устройства прокалывания. Поэтому остаточная боль ниже для систем с прямыми траекториями скарификатора. Это означает, что с некоторыми устройствами скарификатор может использоваться чаще, прежде чем он начнет причинять боль (то есть остаточную боль), что особенно важно для частых пользователей, которые не могут решиться на смену скарификатора по несколько раз в день.

Боль, связанная с прокалыванием, также способствует негативному восприятию диабета и его терапии в целом. Дискомфорт при прокалывании часто влечет за собой реактивную депрессию в качестве психологического побочного эффекта и часто добавляет невосприимчивость к общей терапии, особенно у детей, которых сложно убедить несколько раз в день выполнять СКГК. Такая невосприимчивость также добавляет стресс в ситуацию в семье, поскольку она ставит родителей и опекунов в конфликтную ситуацию, так как они пытаются избежать боли для близкого человека, но при этом обеспечивают необходимый и болезненный режим терапии. Интересно, что довольно безобидная процедура прокола пальца, по-видимому, ведет к негативному восприятию диабета в такой же или даже большей степени, чем по существу безболезненная, но потенциально гораздо более рискованная подкожная инъекция инсулина (т.е. передозировка или недостаточная дозировка инсулина, связанного с серьезными рисками для здоровья).

Воспрещается полная или частичная перепечатка, либо копирование настоящего Протокола без разрешения ФГБУ «РОНЦ им Н.Н.

Бляхина» Минздрава России

Лишь немногие опубликованные данные обследований показывают, как часто пациенты с диабетом используют данный скарификатор в повседневной жизни. В одном исследовании, которое было в большей степени сосредоточено на этапах измерения СКГК, только 10% пациентов сообщили о замене скарификатора при каждом использовании 10 (рисунок 5).

В приведенном исследовании приводятся следующие причины, по которым пациенты не меняли скарификаторы чаще:

- Скарификаторы не тупятся (64%)
- Скарификаторы не должны быть стерильными (57%)
- Простота использования (45%)
- Забыли заменить скарификатор (38%)
- Стоимость (31%)

Выполнение этого исследования было поддержано одной из крупнейших диагностических компаний. Данные другого опроса, проведенного в Германии, также спонсируемого производителем прокалывающих устройств, также указывают на то, что многие пациенты редко меняют скарификаторы и делают это с нерегулярными интервалами. Например, пациенты ждали приблизительно 2-3 недели, что эквивалентно примерно 50-100 измерениям, учитывая 3-5 измерений в день, до изменения их скарификатора 11.



Рисунок 5. Самостоятельная частота использования данного скарификатора пациентами больных диабетом (1, используемый однажды).

Однако не было упомянуто, какое фактическое устройство для прокалывания было использовано, что, как объяснено ранее, важно при выводе заключений. Эти обследования стоят перед потенциальной систематической ошибкой отбора, поскольку с большей вероятностью будут участвовать более мотивированные пациенты. Вполне возможно, что повторное использование скарификаторов является еще более распространенным явлением, чем предполагалось в этих исследованиях.

Было бы интересно увидеть результаты большего числа исследований подлинности прокалывания, также из разных стран. Другие факторы, кроме боли и заживления ран, могут играть более доминирующую роль в странах, где системы прокалывания и одноразовые не возмещаются (например, Австралия). Подобные исследования могли бы также рассказать, сколько пациентов изучают и помнят о повторном использовании скарификатора во время

первоначального обучения терапии диабета, если они вообще в нем участвовали. Насколько нам известно, глубина и ширина обучения лечению диабета часто ограничивается временными и стоимостными ограничениями, по крайней мере, в Соединенных Штатах, поскольку связанные с прокалыванием аспекты образования и обучения редко получают достаточное внимание, несмотря на их существенное влияние на общее соблюдение правил. Лучшая подготовка и глубокое понимание приведут к улучшению навыков прокалывания и, вероятно, улучшит качество жизни, даже без какого-либо технического усовершенствования системы прокалывания. Было бы полезно, если бы пациенты принимали активное участие в выборе своего первого прокалывающего устройства. К сожалению, они обычно начинают контролировать лечение диабета в жизни с помощью прокалывающего устройства, которое поставляется вместе с глюкометром, который может не показать наилучших результатов. Использование более лучшего устройства с самого начала лечения имеет большое значение в дальнейшем.

Другим важным аспектом процедуры прокалывания, по которому пациенты должны пройти обучение, является правильная настройка глубины проникновения скарификатора. Сегодня многие устройства допускают такую настройку, даже несмотря на то, что их точность часто оставляет желать лучшего. Пациентам необходимо осознать и оценить, насколько они могут уменьшить дискомфорт прокалывания, правильно регулируя настройки глубины для разных участков прокалывания (то есть, пальцев). Они должны найти оптимальный баланс между установкой глубины, достаточным количеством крови и показателем успешности.

Некоторые современные устройства для прокалывания, такие как Roche's Accu-Check Multiclix ® (Акку-Чек Мультикликс от Роше), содержат инъекционный патрон или барабан с большим количеством скарификаторов. Это важный аспект для многих пациентов (а не только для пожилых пациентов), которые обычно избегают замены обычного устройства для прокалывания просто потому, что они часто неуклюжи и требуют хорошей ловкости и зрения. Эти устройства также обладают психологическим преимуществом, людям не нужно обрабатывать или видеть индивидуальный скарификатор, что относится к общей тревоге процедуры прокалывания и иглофобиям (скарификаторной / острой). Несмотря на более высокую стоимость, использование нового скарификатора для каждого измерения дает очевидные преимущества: он улучшает форму раны, уменьшает боль и позволяет избежать возможных инфекций и даже (редко) сепсиса пальца. Очевидно, что ключевое значение для пациентов состоит в том, насколько хорошо они были проинструктированы о ежедневном выполнении процедуры прокалывания. Чаще всего такие обучения выполнялись предпочтительно сертифицированными инструкторами по лечению диабета (СИПЛД), а не лечащим врачом. Обучение, предоставляемое СИПЛД, не следует недооценивать; Это обучение является отличной возможностью для оптимизации процесса прокалывания с использованием имеющихся в настоящее время продуктов. СИПЛД может идентифицировать и обучать пациентов использовать лучшее скарификаторное устройство для своих индивидуальных потребностей, оценивая ловкость, познавательную способность, стиль обучения, координацию, тип кожи / чувствительность и остроту зрения. Кроме того, пациенты, как правило, менее робки, прося разъяснений от СИПЛД по сравнению с врачом. Во время обучения СИПЛД должны учитывать следующие аспекты:

- Оценку и совместное принятие решения скарификаторного и вспомогательного прокалывающего устройства;
- Функцию устройства, включая оценку необходимого проникновения; а также
- Исправление проблем.

Очевидно, пациентов нужно не только инструктировать, но также и контролировать, практикуя процедуру прокалывания чтобы узнать о:

- Подготовке кожи,
- Выборе участка,
- Советах для получения достаточного образца крови,

- Советах по уменьшению дискомфорта и
- Альтернативных участки - когда и как.

Пациенты должны получать письменную инструкцию для закрепления, а также соблюдать последующие посещения для оценки техники прокалывания, а также любых потенциальных трудностей.

Почему мы прокалываем пальцы (несмотря на их высокую чувствительность)?

Кончики пальцев - это область человеческого тела с наибольшей плотностью трех типов нервных рецепторов (касание, давление и боль), у всех разные стимуляции и пороговые значения. Фактически можно стимулировать один тип рецептора и оставить другой бездействующим. Каждый, вероятно, испытал это: порезав палец кусочком стекла, который был едва ощутимым (ощущение прикосновения), не вызывал ощущения давления и, что удивительно, не вызывал непосредственную / самопроизвольную боль. Этот пример действительно имеет важное практическое значение при проектировании высокоэффективных прокалывающих устройств. Чем ближе прокалывающее устройство может имитировать эту ситуацию «порез куском стекла», тем менее болезненным она является (если она находится в пределах пороговых значений таких важных параметров, как проникновение, глубина, траектория скарификатора и т. д.).

Однако большинство устройств для прокалывания еще не достигли этого идеала и тем самым время от времени вызывают непосредственную и остаточную боль в значительной степени. Тем не менее, пациенты, прежде всего, прокалывают свои кончики пальцев для сбора капиллярных образцов крови, главным образом потому, что на кончиках пальцев имеется хорошее кровоснабжение.^{2,15,16} Капиллярная кровь может браться из верхнего дермального сплетения кожи, с типичной глубиной прокола менее 2000 мкм. Эти сплетения проникают из капилляров и артериол через артериовенозные сбросы крови. Плотность папиллярного капилляра составляет 50-70 / мм² на кончике пальца, что соответствует капиллярно-капиллярному расстоянию 120-140 мкм (размер ячеек). Для сравнения, плотность у теленка составляет всего 20-40 / мм², что соответствует размеру ячеек 160-220 мкм. Артериовенозные сбросы крови многочисленны на безволосой коже (например, пальце, ладони, мочке уха) и почти отсутствуют на волосистой коже (например, рука, нога, живот).

Получение пробы крови достаточного объема для выполнения успешного измерения БГ требует, чтобы скарификатор прорезал верхние слои кожи на глубину, открывающую достаточное количество мелких кровеносных сосудов. Капиллярное и / или венозное кровяное давление затем вытеснит кровь наружу через раневой канал. Однако этот спонтанный кровоток будет происходить только в том случае, если местное кровяное давление будет достаточным для открытия раневого канала.

Пациенты предпочитают прокалывать кончики пальцев, потому что это удобно (то есть палец помогает перенести кровь на кончик тест-полоски глюкометра) и обеспечивает высокий процент успеха. Показатель успеха определяется в качестве процента проб проколов, которые дают достаточное количество крови при первой попытке прокалывания и сводят к минимуму необходимость неприятного повторного прокалывания. Современные устройства для прокалывания отличаются друг от друга, однако можно предположить, что большинство из них достигают показателя успеха на кончиках пальцев более 90%. На успех влияют также другие «системные» факторы, включая температуру окружающей среды, температуру пальцев, общую циркуляцию и другие. Важно подчеркнуть, что идеальный участок для прокалывания на кончике пальца учитывает, как достаточность объема крови, так и боль. Именно, процедура прокалывания должна происходить на латеральных участках кончика пальца, а не на «подушечке». Сосудистые серия дуг гораздо плотнее по бокам пальца, в то время как нервные окончания намного плотнее на подушке.

В каком объеме Кровяной капли мы нуждаемся?

Объем крови, необходимый для глюкометров для надежного измерения уровня глюкозы крови, с 1980-х годов был значительно снижен с приблизительно 20-30 мл до 0,3 мл или менее. Однако, обработка объемов крови менее 1-2 мл в день представляется непрактичным для многих, если не для большинства пользователей, скорее всего из-за нарушения зрения и ловкости.

На рисунке 6 показана взаимосвязь между объемом капель крови и ее диаметром, 1 мл капли крови в диаметре 1,24-1,56 мм, в зависимости от гематокрита, поверхностного натяжения и положения пальца. Капля 0,5 мл имеет диаметр 0,98-1,24 мм. Канал ввода крови типичной тест-полоски современных глюкометров имеет ширину приблизительно 0,3-0,5 мм; Пользователь должен расположить каплю крови на своем пальце к этому отверстию. Это обеспечивает соотношение безопасности 1: 2-1: 3 при рассмотрении видимого диаметра капли крови. Если пользователь помещает тест-полоску за пределы этого окна «капиллярного вытягивания», образец может «зацепиться» между передней частью тест-полоски и поверхностью кожи, что часто приводит к размыванию крови и расточительству образца и требует повторного прокалывания кончика пальца.

По этой причине любое уменьшение потребности в объеме крови ниже этого «порога обработки пользователем» в 1-2 мл является только академическим преимуществом. Большинство пользователей не могут извлечь выгоду из высоко рекламированного «супернизкого объема» современных тест-полосок.

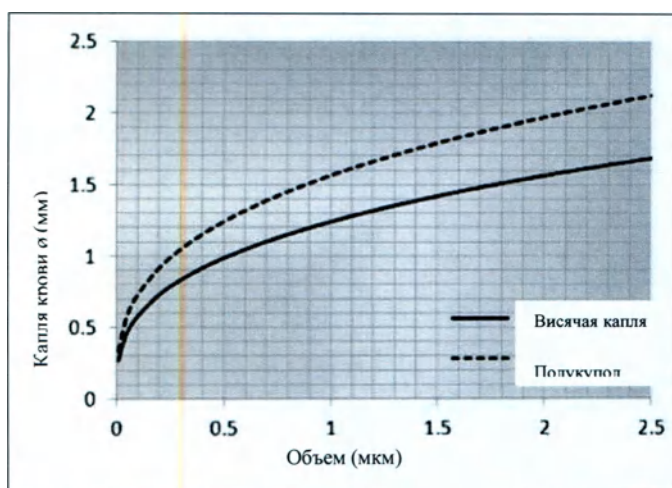


Рисунок 6 Взаимосвязь между объемом капли крови и ее диаметром

Поэтому в отношении требуемого объема крови разработка текущих датчиков достигла уровня технической сложности, что выходит за пределы практической ценности. Поэтому дальнейшие разработки должны быть направлены на улучшение производительности процедуры прокалывания.

Ситуация полностью меняется, если сама система «обрабатывает» перенос крови, что будет иметь место при полностью интегрированных измерительных системах СКГК. Несколько типов этих интегрированных систем уже находятся в разработке в четырех крупных компаниях и некоторых небольших компаниях. Ранние шаги в этом направлении были коммерциализированы с переменным успехом. Abbot Softact (Абботт СофтАкт) был снят с рынка в конце 2006 года; Roche Compact II ® (Роше Компакт II®) использует «полуинтеграционный» подход с поперечной схемой тест-полосок и скарификатора; Accu-Check Mobile ® (АккуЧек Мобайл®) использует ленту, содержащую 50 тестов и прилагаемое скарификаторное устройство; Accu – Check FastClix

Mobile ® (Акку-Чек ФастКликс Мобайл®) предлагает шесть скарификаторов в барабане, который также является съемным для скарификатора на другой стороне. Другие методы были объявлены в патентной литературе: Kumetrix (Куметрикс) (США 5801057), Lifescan (ЛайфСкан) (США 03/0212423), Roche (Роше) (США 6,572,566), Vyteris (Витерис) (США 04/0064068), Pelikan Technologies (Пеликан Технолоджис) (США 2003/0199893), iSense (айСенс) (США 04/0138541) и Rosedale Medical (Роселайл Медикал) (теперь Intuity (Интуити), США 6540675).

Другим важным аспектом текущего несоответствия сложности тест-полосок (то есть требуемого объема крови) и практических проблем с обработкой является избыточный объем крови, который больше не «потребляется» датчиками сверхнизкого объема. Эта лишняя кровь должна быть обработана и очищена пользователем. Это не только раздражает; это также поднимает проблему гигиены.

Кроме того, важна воспроизводимость генерирования образца крови достаточного объема. Нелинейно возрастает техническая сложность воспроизводимого получения все меньшего количества крови. Генерирование образцов крови с точными количествами в небольших объемах менее 0,5 мл накладывает возможность на существующую систему, главным образом в отношении контроля глубины проникновения. В современных системах для прокалывания на месте нет средств для контроля глубины, что объясняется различиями в свойствах тканей. Единственным исключением является Пеликан Сан®, о котором речь пойдет ниже. Следовательно, многократные попытки создания меньших объемов приведут к неприемлемо низким коэффициентам успеха, потому что прокалывание будет неточным на все меньших глубинах, так как будет отсутствовать контроль глубины прокалывания. Как было сказано ранее, общий коэффициент успешности существующих систем прокалывания составляет около 90-95%, что уже является погранично низким. Любое ухудшение этого значения, даже если оно сопровождается улучшением боли, заживлением ран и другими параметрами, не будет приемлемым.

Как уменьшить боль?

Боль при прокалывании определяется несколькими факторами: глубина проникновения, скорость проникновения, общая траектория скарификатора, геометрия скарификатора, поверхность кожи, фиксация кожи, 5 и анатомическое положение на кончике пальца. Большинство изготовителей добились значительного прогресса в отношении качества скарификатора, т. е. Улучшили точность фиксации, качество наконечника, эффективную полировку и покрытие для плавного скольжения в кожу. Однако в конце 1990-х годов стало ясно, что не только спецификация скарификатора (например, диаметр или размер измерителя, геометрия) определяет боль при прокалывании. 7,8,15,16,18-20 Тем не менее компании продолжают рекламировать уменьшенный диаметр в качестве основного фактора для уменьшения боли, несмотря на то, что уменьшение диаметра скарификатора (в диапазоне нескольких размеров калибровки) не всегда является выгодным. Диаметр скарификатора должен иметь определенный размер для того, чтобы разрезать достаточное количество кровеносных сосудов, давая достаточное количество крови.¹⁹ Если скарификатора слишком тонкий, он должен проникать глубже в кожу, чтобы реализовать свой полный эффективный диаметр на глубине капиллярного русла, в то время как его кончик проникает глубже в нервные слои и, следовательно, вызывает больше боли. В этом контексте важно отметить, что существуют, по меньшей мере, три основные системы размеров калибровки, которые используются для указания диаметра провода (см. Таблицу 1). В Соединенных Штатах Америки в основном используется американская проводная система. Однако в Европе и Японии существуют другие спецификации. Другими словами, если нет четкого указания на то, какая система калибровочных размеров используется, сравнительные исследования и заявления о размере скарификатора (www.powerwerx.com/wiregauge.asp) могут вводить в заблуждение. Было бы полезно, чтобы все компании использовали международную систему обязательной /

используемой международной системы единиц (МСЕ) для представления данных о диаметре скарификатора в миллиметрах.

Дополнительные ключевые факторы, определяющие комфорт при прокалывании (то есть снижение самопроизвольной и остаточной боли, заживление ран и уменьшение рубцевания), являются гладкостью движения скарификатора (включая «мягкий» стоп в точке возврата траектории) и фактической глубиной проникновения. Значительные улучшения уже были достигнуты путем тщательного контроля этих характеристик движения скарификатора, которые будут рассмотрены ниже. По меньшей мере, четыре типа факторов определяют точность и точность достижения относительно фактической глубины проникновения и точного достижения желаемого капиллярного слоя (а не за его пределами, рисунок 7). Эти факторы вместе с их кумулятивными отклонениями определяют общую точность и, что не менее важно, точность реализованной глубины проникновения. В идеальном случае точность должна быть больше (меньше) ± 100 мкм при анатомической толщине капиллярного русла. Значительное превышение капиллярного русла (+200 мкм) приведет к дополнительной боли и стимуляции нерва, в то время как недопопадание приведет к недостаточному количеству крови.

Слой кожи с самым высоким различием в толщине – роговой слой, который отличается не только от человека к человеку, но и от пальца к пальцу и даже от самого кончика пальца. Он может изменяться более чем на несколько сотен микрометров от центральной (не рекомендуется для прокалывания) до боковых (предпочтительных) зон.²⁰ Толщина рогового слоя колеблется от <50 мкм (например, младенцев) до > 1000 мкм (например, музыканты, взрослые рабочие) и может варьироваться в пределах человека более чем на 500 мкм по различным пальцам и участкам. Подкожная толщина также зависит от возраста пациента.²¹ Поэтому, когда целью являются оптимальный комфорт и высокий уровень успеха, глубина проникновения должна регулироваться не только индивидуально,²² но и поперек пальцев (см. Предыдущее обсуждение в отношении обучающихся пациентов).

Однако существующие устройства для прокалывания (за исключением электронного устройства для прокалывания Pelikan Sun (Пеликан Сан), Пеликан Технолоджис, Инк., Пало Альто, Калифорния) не могут достичь оптимальной точности глубины проникновения в пределах нескольких сотен микрометров. Разработка и производство механических устройств, которые могут достичь высокой точности, особенно сложны, потому что свойства кожи, такие как эластичность и гидратация кожи, изменяются в течение дня и требуют соответствующей информации на местах, которую эти устройства не собирают (пока).

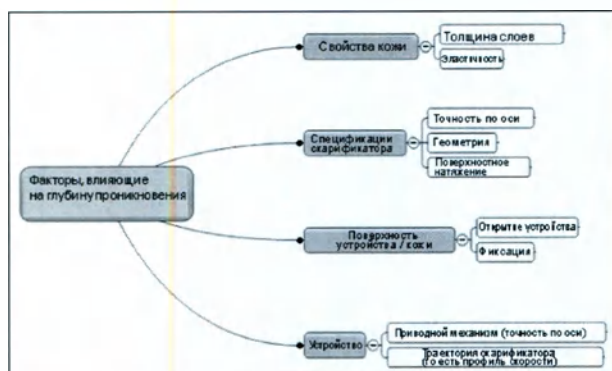
Попытки уменьшить / избежать боли при прокалывании

Одна попытка уменьшить боль при прокалывании была разработана в конце 1990-х годов с использованием так называемых «альтернативных мест» для прокалывания [альтернативное тестирование места (АТМ)].² Прокалывая кожу на животе, руке, бедрах или ладонях рук, Все места с гораздо более низкой плотностью болевых рецепторов некоторое время пользовались популярностью.²³ Провозглашенное и сильно рекламируемое преимущество АТМ уменьшает боль при отборе проб. Однако, это не имело место в действительности, и, насколько нам известно, АТМ имеет гораздо более низкие «показатели успеха», чем забор проб на кончиках пальцев. Это также связано с риском кровоподтёков на коже / одежде из-за неполного закрытия раны и продолжительного кровотечения из этих участков прокалывания. Другим недостатком является трудность в выполнении этой процедуры публично, не привлекая слишком много внимания, вопрос конфиденциальности. Кроме того, оказалось, что результаты СКГК, выполненные с образцами крови, полученными с этих мест, не соответствуют уровням капиллярной ГК, измеренным в образцах, собранных на кончиках пальцев, когда уровни ГК быстро изменяются.²⁴ Интересно, что обзор не был опубликован, обобщая проведённые многочисленные исследования об АТМ, и так называемом явлении АТМ.

Таблица 1.
Измерения в миллиметрах трех основных систем
размера калибровки (американские, британские и
стандартные)

Калибр	АПК	БПК	СПК
21	0.72390	0.78740	0.81280
22	0.64262	0.71120	0.71120
23	0.57404	0.63500	0.60960
24	0.51054	0.58420	0.55880
25	0.45466	0.50800	0.50800
26	0.40386	0.45720	0.45720
27	0.36068	0.40640	0.41656
28	0.32004	0.34290	0.37592
29	0.28702	0.33020	0.34544
30	0.25400	0.30480	0.31496
31	0.22606	0.25400	0.29464
32	0.20320	0.22860	0.27432
33	0.18034	0.20320	0.25400
34	0.16002	0.17780	0.23368
35	0.14224	0.12700	0.21336
36	0.12700	0.10160	0.19304

АПК, Американский проволочный калибр; БПК, Британский проволочный калибр; СПК, Стандартный проволочный калибр



Еще одна попытка забора крови с уменьшением боли - это устройства, в которых используется лазер, который «выжигает» дырки в коже с помощью сублимации ткани, вызванной высокоинтенсивной температурой.²

«Пронзание» кожи с помощью лазера создает различимый «взрыв», небольшое облачко дыма и запах обожженной плоти. Кроме того, сформированные цилиндрические полости не заживают хорошо из-за удаления ткани кожи. Кроме того, сформированные цилиндрические впадины не заживают хорошо из-за удаления ткани кожи. Примерами таких устройств являются ISOTECH's Laser Doctor ® (Изотеч Лазер Доктор®) (www.abimed.org.br/associados/kotra.pdf) и Personal Lasette™ (Персонал Лазетте™) от Cell Robotics International (Селл Роботикс Интернешенал), который предлагается в Интернете (Рисунок 8; www.medicalproducts.en.ecplaza.net/catalog.asp?CatalogID=696711, посещаемый 11 ноября 2010 года). Однако эти устройства относительно громоздки и дороги. Ни одна из этих двух альтернативных попыток (АТМ, лазер), по-видимому, не выгодна, и они не получили какой-либо значительной доли рынка. Прокалывание кончика пальца является текущим стандартом для СКГК и, вероятно, останется таким же для капиллярного отбора проб крови.



Рисунок 8. Устройства, которые используют лазер для прокалывания кожи.

Проектирование будущего

Какие лазерные устройства являются «лучшими» и почему?

Важно понимать различные типы систем прокалывания и учитывать их плюсы и минусы. Неконтролируемая входящая траектория, механическая или электронная, может быть болезненной и даже может создать рану, не вызывающую крови. Эта ситуация с сухими отверстиями является наиболее раздражающей для пользователя, так как даже массирование (то есть прижатие раны, окружающей ткани, чтобы выдавить кровь) не даст крови, и потребуются второе прокалывание или более. Неконтролируемое удаление или выведение скарификатора потребует надавливания для получения образца крови и может привести к образованию микрогематом или синяков на месте раны, что замедляет процесс заживления раны. В качестве примечания, мы хотели бы упомянуть, что, в то время как чрезмерное массирование поставит под угрозу целостность ткани и может привести к длительному заживлению раны, в литературе нет доказательств того, что она будет генерировать в свободно текущую тканевую жидкость, что, следовательно, приведет к разбавлению образца крови и, возможно, повлияет на результат измерения.

Существуют три класса технологий прокалывания и способов приведения в действие:

1. Линейное приведение в движение (механическое)
2. Приведение в действие кулачка (механическое)
3. Электронное приведение в действие

Линейное управление движением

Обычные механические прокалывающие устройства используют линейное движение. Механизм привода часто имеет пару пружин. Пользователь сжимает пружины при взводе, а затем отпускает механизм при нажатии спусковой кнопки. Первый выброс с помощью пружины выпускает скарификатор в кожу; Второй забирает скарификатор обратно в защитный корпус привода.

Траектория скарификатора не контролируется точно как по «нормальной» (то есть прямому направлению скарификатора), так и по «ортогональной» (то есть перпендикулярной к главному вектору движения) траектории. Это приводит к ряду проблем:

- неточная конечная точка движения (колебания боли и частота успеха);
- жесткая остановка («удар») в самой глубокой точке проникновения (то есть, точка возврата), которая является основной причиной самопроизвольной боли;
- нервный путь, приводящий к неровному каналу раны (остаточная боль);

- неконтролируемая исходящая скорость (медленное и отсроченное заживание раны и после кровотечения);
- общее движение «колебание» (остаточная боль, длительное повреждение и рубцевание); а также
- дрожание механизма (приводящее к непреднамеренным повторениям прокалывания).

Резкость, с которой скарификатор останавливается в коже на максимальной глубине, до того, как она начинает свое движение за пределы и возвращается в исходное положение, является неотъемлемой проблемой такой конструкции. Когда скарификатор находится в самой глубокой точке проникновения, наибольшее количество силы прикладывается к коже. Механизм привода просто отскакивает от конца устройства, как мяч отскакивает от пола. Скарификатор, внезапно останавливаясь в конечной точке входящего движения, посылает ударную волну в кожу, заставляя многие болевые рецепторы поблизости от скарификатора воспаляться, даже если они непосредственно не поражены. Это существенно усиливает самопроизвольную боль.

Кулачковый механизм (механический)

Устройства с кулачковым приводом отчасти избегают «жесткой остановки» скарификатора. Кулачковый механизм, как правило, приводится в движение пружиной и, как правило, обеспечивает лучшее управляемое приведение в действие. Траектория скарификатора жестко контролируется заданной траекторией каретки с помощью булавки, движущейся в кулачке. Кулачковый механизм допускает заданный профиль скорости с более мягким возвратом и четким контролем скорости для траектории выхода скарификатора. Однако уменьшение скорости при удалении ограничено из-за механической природы кулачка. Этот механизм также эффективно предотвращает толчок скарификатора в кожу, когда механизм достигает конечной точки движения. Кроме того, механические колебания (или вибрация / колебание), траектории скарификатора в обоих направлениях уменьшаются при выстреле в воздух. Однако при прокалывании в кожу кулачковый вал, соответственно, «едущая каретка» будет передавать любое механическое колебание приводного механизма (например, из-за неровных или шероховатых фигурных пазов) непосредственно в ткань из-за его «принудительного контура движения». Этот эффект потенциально наносит больше вреда через его вынужденное колебание, чем свободно текущее (нервное) баллистическое устройство, которое существенно увлажняется при передвижении в кожу. Первые два коммерческих устройства такого типа были разработаны компанией Roche Diagnostics (Роше Диагностика) (Мангейм, Германия): Accu-Check Softclix ® (Акку-Чек Софткликс®), единое устройство для скарификатора, введенное в 1992 году, и введено многоканальное устройство Accu-Check Multiclix (Акку-Чек Мультикликс), содержащее шесть скарификаторов в барабане в 2004 году.

Электронное приведение в действие

Третья технология обеспечивает полный контроль процесса приведения в действие посредством электронно управляемого приводного механизма. Эта технология использует миниатюризованный электронный двигатель (например, звуковую катушку, электромагнит), соединенный с очень точным датчиком положения, перемещая скарификатор в и из кожи с точно контролируемым движением и скоростью. Коммерческим устройством, которое использует эту технологию, было Пеликан Сан, которое было введено в 2006 году компанией Пеликан Технолоджис, Инк. (www.pelikantechnologies.com). После быстрого ввода устройство замедляет скарификатор до точной заданной глубины, чтобы плавно, без дрожания и относительно медленно вернуться. Это позволяет быстро закрыть рану и избежать длительной травмы. С этим устройством контролируется сила, необходимая для проникновения скарификатора в кожу, в то

время как скарификатор внедряется. Преимущество строгого контроля приведения в действие «профиля» скарификатора - это воспроизводимое безболезненное прокалывание, которое дает достаточный и подходящий образец крови для тестирования (Также смотри официальное описание по ссылке http://www.pelikantechnologies.com/PTI_Technology.htm).

Расходы и Возмещение

Пеликан Сан смогла повысить уровень интереса в аспекте прокалывания СКГК в целом. В частности, дети, больные диабетом высоко оценили наименьшую боль и «мягкое прокалывание» в целом (согласно высказываниям и обсуждениям в различных блогах, связанных с диабетом). «У нас есть Пеликан около 3 месяцев, и мы редко используем что-либо еще. Все говорят, что они «привыкли» к их текущему устройству для прокалывания, но удивительно, что облегчение - это то, что забор крови из пальца безболезнен. Существует огромная разница между «практически безболезненным», как у большинства устройств, и «действительно, правдиво, на самом деле безболезненным», как Пеликан. Значительное сокращение рубцевания является отличным бонусом» (<http://www.diabetesmine.com/2008/04/the-pelikan-cha.html>; посещаемый 5 января, 2011 года).

Эта ситуация является хорошим примером того, как разработка и реализация нового технологического подхода является очень системной. Кроме того, вопросы возмещения влияют на запуск в продажу новых устройств прокалывания в большинстве стран.

Одним из больших преимуществ устройств механического прокалывания является то, что они могут быть изготовлены с гораздо меньшими затратами, чем любое электронное устройство. В настоящее время наиболее эффективными устройствами на рынке являются устройства привода кулачков, которые уделяют особое внимание на управление движением скарификатора и приводят к наименьшей боли и лучшему заживлению ран.^{6,25} Оно требует, чтобы скарификатор направлялся по прямой траектории достаточно прогрессивной механической конструкцией. Однако, по сравнению с электронным механизмом привода, все имеющиеся механические устройства все еще вызывают боль и разрыв раны. Большой вопрос заключается в том, сколько возможностей для улучшения механических систем можно предложить, оставаясь ниже видимых пороговых значений затрат.

В защиту плательщиков, индустрия практически не дала надежных сравнительных данных, чтобы продемонстрировать плательщикам или сотрудникам, что эти преимущества действительно выгодны и / или рентабельны. Это относится к СКГК при не инсулиновом диабете 2-го типа и многих других аспектах разработки устройства в целом (то есть, насосов для пациентов 2-го типа). Мы хотели бы поощрить индустрию тратить больше средств на создание клинических данных помимо разработки технических устройств и маркетинговых мероприятий, таких как дорогостоящая телевизионная реклама.

Основной вопрос с устройствами для прокалывания заключается в том, что до сих пор не проводились клинические испытания, демонстрирующие, что вложения в устройство для прокалывания с уменьшенной болью и лучшим заживлением раны обеспечивает определенную и значительную экономию средств. В то же время этот вопрос является ключом к убеждению страховщиков в возмещении такого продукта. Необходимо продемонстрировать, что прокалывающие устройства с уменьшенной болью и лучшим заживлением ран приводят к улучшенным клиническим и результатам лечения по оценке пациентов, и являются экономически эффективными.

В качестве первого шага, эти исследования должны быть сосредоточены на комфорте прокалывания в контексте используемого глюкометра и его требуемого соответствующего объема крови. Дискомфорт (например, боль, разрыв раны) при использовании нового устройства для прокалывания следует сравнить с хорошо охарактеризованным «стандартным» устройством. Такое прямое сравнительное исследование должно проводиться с использованием метода одинарного слепого исследования и использовать соответствующий критерий для оценки боли, комфорта при прокалывании и общего коэффициента успеха. Большинство выполненных исследований финансировались производителями Испытательного прокалывающего устройства; Опубликованные результаты таких исследований, как правило, стремятся к одобрению устройства (в) изготовителя. Кроме того, эти исследования должны регистрироваться на сайте www.clinicaltrials.gov для обеспечения публикации результатов.

В качестве второго шага необходима критическая и независимая оценка долгосрочных преимуществ таких новых устройств для прокалывания, чтобы добиться высокого признания регулирующими органами, плательщиками и научным сообществом. Проведение такого долгосрочного исследования, которое потребует значительного объема выборки и периода исследования, по меньшей мере, одного года, является довольно дорогостоящим и часто недостижимым для небольших компаний. Вопрос: каковы соответствующие конечные точки такого исследования: улучшение A1C, уменьшение частоты гипогликемических событий или улучшение качества жизни? Как они будут измеряться? Важно продемонстрировать, что использование нового превосходного устройства для прокалывания приводит к более высокой частоте СКГК с улучшенной регуляцией обмена и лучшим качеством жизни. Такое исследование должно также показать, что все эти усовершенствования приводят к ощутимой экономии средств в краткосрочной и среднесрочной перспективе за счет более косвенных последствий, таких как общее принятие терапии, уменьшение препятствий к соблюдению форм поведения и улучшение общего качества жизни, с учётом существенного снижения препятствия болезненного и заклеиваемого опыта прокалывания. Вероятность того, что вышеуказанное когда-либо произойдёт, к сожалению, близка к нулю.

Будущее устройств для прокалывания

Прогнозирование будущего устройств для прокалывания требует понимания рынка контроля глюкозы в целом и должно дифференцировать различные применения для прокалывания и отбора проб крови, а также соответствующие потребности клиентов. Существует четыре сегмента рынка / продукта для прокалывания, каждый из которых требует различного набора технологий, совершенства и поставок продукта, и представляет различные затраты и препятствия на пути возмещения:

1. Стандартные устройства,
2. Устройства для менее частого использования (например, для целей калибровки НМГ),
3. Отсутствие болевых устройств (например, для специальных групп клиентов, таких как дети), и
4. Технология прокалывания / отбора проб для интегрированных устройств.

Стандартные устройства

Стандартные прокалывающие устройства и ланцеты как таковые улучшились с 1990-х годов и получили выгоду от исследований, ведущих к увеличению технической сложности лидирующих продуктов, таких как SoftClix (СофтКликс). Рынок стандартного прокалывающего устройства имеет объем \$ 500 млн + годовой доход. Большинство устройств для прокалывания

упаковываются вместе с сопутствующими глюкометрами и редко продаются сами по себе. Продажи скарификаторов обеспечивают основной доход для этого рынка.

Чтобы уменьшить затраты, большинство конструкций корпуса самого скарификатора являются стандартными и позволяют использовать различные устройства для прокалывания от разных производителей, за исключением системы Roche Softclix (Роше Софткликс) и много-скарификаторной системы катушек. Как описано выше, комфорт при прокалывании (например, боль, заживление ран) зависит от нескольких ключевых факторов, которые связаны с качеством прокалывающего устройства и самого скарификатора. Результат соединения хорошего прокалывающего устройства с низкокачественными скарификаторами и наоборот уменьшает преимущество отдельных комбинаций устройств / скарификатора некоторых производителей и часто приводит к непредсказуемым и разочаровывающим переживаниям для пользователя. Это проблема, которая редко обсуждается публично и только усиливается, когда пользователи предполагают, что их «элитное» устройство для прокалывания определяет их опыт прокалывания и магазин для дешевых скарификаторов.

Возникновение боли, по крайней мере, частично понимается, а основные принципы интегрируются в устройство, которое является конкурентоспособным по цене. Этот сегмент рынка запрашивает максимальную компенсацию и очень низкую доплату (если таковая имеется). Хорошей идеи и связанных с ней технологий недостаточно для того, чтобы сделать успешный продукт в этом сегменте. Часто некачественные сторонние скарификаторы выходят на рынок и рекламируют характеристики производительности, которые сам скарификатор не может обеспечить.

Из-за его размера этот сегмент рынка влияет на общую скорость развития. Себестоимость продукции и параметры предельного давления затратной цены для более агрессивного эволюционного пути. Любая новая технология прокалывания / взятия проб будет пытаться захватить часть этого сегмента (по крайней мере, в итоге), и поэтому должна отказаться от дорогостоящих и смутных технологических решений.

Устройства для менее частого использования (например, для целей калибровки)

С 2000 года на рынке присутствуют системы НМГ, и некоторые компании, такие как АББОТТ, Роше, DexCom (ДексКом), Medtronic (Медтроник), SMSI (СМСИ) и Vista BioSciences (Виста БиоСаенсес) продолжают прилагать свои усилия по замене значительной части обычного рынка СКГК новыми системами. Одна из надежд с изобретением НМГ-систем заключалась в том, чтобы полностью устранить необходимость прокалывания. Однако, чтобы гарантировать приемлемую точность измерения, регулирующие органы требуют, чтобы все текущие системы НМГ использовали начальную калибровку и регулярные повторные калибровки. Для этих калибровок стандартные измерения СКГК являются обязательными. Использование НМГ в качестве новой опции мониторинга снижает частоту тестирования СКГК в день, но не может полностью исключить необходимость прокалывания пальца. Следует надеяться, что дальнейший прогресс в разработке постоянно внедряемых или новых вживляемых технологий НМГ (www.s4ms.com/index.htm) приведет к системам НМГ, не требующим повторной калибровки. Такая разработка, которая могла бы сделать СКГК и тем самым перестать использовать устаревшее прокалывание, с нетерпением ожидается всеми пациентами и ПМУ, но очень маловероятно, что это произойдет к 2020 году.

Отсутствие болевых устройств (например, для специальных групп клиентов, таких как дети)

Высокопроизводительные системы прокалывания сталкиваются с меньшим бременем стоимости в сегментах рынка для детей, чувствительных к боли взрослых и страдающих иглофобией (скарификаторов/остроты) людей. Здесь дорогостоящие системы могут в определенной степени реализоваться. К сожалению, размер рынка этих сегментов не позволяет восстановить существенные затраты на разработку и не оправдывает массовые маркетинговые и рекламные кампании. Высококачественные системы, предлагаемые с низкими затратами, обычно развиваются как второе и третье поколение новых систем, для которых требуются достаточные объемы производства для достижения конкурентоспособных ценовых показателей. Это позор, но до тех пор, пока первые поколения высокотехнологичных систем не будут предлагаться по низкой цене, этот сегмент, скорее всего, останется недостаточно обслуживаемым.

Технология прокалывания / отбора проб для интегрированных устройств

Сравнительно новое направление, где требуется передовое прокалывание, появилось с появлением встроенных устройств контроля уровня глюкозы, объединив все шаги СКГК в одном устройстве в более-менее «одношаговую» процедуру. Эти устройства помещаются на кожу и выполняют пошаговое прокалывание по требованию. Они автоматически отбирают и измеряют уровень глюкозы в образце крови, избегая любого шага, на котором пользователь обрабатывает кровь. Несколько таких комплексных полностью интегрированных аппаратов находятся на заключительной стадии разработки и готовятся к выпуску на рынок. Двумя примерами являются Mendor (Мендор) и система POGO® (ПОГО®) Intuity Medical (Интуити Медикал), www.mendor.com и www.presspogo.com. Кроме того, Роше Диагностикс следовала эволюционному пути с поэтапной интеграцией мультисенсорных и многоскарификаторных картриджей, что привело к интеграции барабана/барабана «приятеля» в Ассу – check Compact Plus (АККУ-ЧЕК Компакт Плюс), www.accu-check.com/us.

Этап прокалывания и отбора проб крови для полностью интегрированных систем мониторинга глюкозы требует предельной технологической сложности, при которой безупречный выбор образца крови с наивысшим коэффициентом успеха (> 95%) является приоритетом. Это требует чрезвычайного контроля фактической глубины проникновения и спонтанного кровотока. Ключевыми функциональными областями, влияющими на производительность системы, являются точное прокалывание и поверхность устройства / кожи. Высокая спонтанность, контроль достаточного объема крови и беспрепятственный перенос крови являются наиболее важными факторами эффективности для интегрированных систем, которые определяются траекторией скарификатора и позиционированием пальцев.

Комфорт при прокалывании (например, боль, заживление ран) может рассматриваться как смещающий фактор и дифференцирующее требование к производительности при разработке интегрированной системы. Психологическим преимуществом таких систем является фактическое исчезновение скарификаторов, так как пользователи больше не будут видеть и обрабатывать отдельные скарификаторы.

Выводы и заключения

Ни одна из минимально инвазивных или атравматичных альтернатив НМГ на рынке или в разработке не может сразу заменить СКГК. Потребность в СКГК и, следовательно, прокалывании не устареет, даже если системы НМГ, не требующие калибровки, разработаются и станут коммерчески доступными. Непрерывный мониторинг уровня глюкозы, вероятно, останется небольшим сегментным игровым процессом и захватит примерно 10-15% рынка, в основном из-за причин стоимости и удобства.

Процедура прокалывания будет с нами и в обозримом будущем. Она уже достигла совершеннолетия и больше не должна рассматриваться как «пасынок» мониторинга глюкозы. Продвинутый отбор проб крови развился как важный аспект для контроля принятия системы и общего соответствия.

В частности, о будущем прокалывания, очевидно, что безболезненное прокалывание может быть достигнуто, в принципе, с помощью сложного электронного устройства. Для достижения этого уровня сложности потребуются дальнейшее развитие высокоинтегрированных и менее дорогостоящих механических систем и более дешевых производственных технологий. Затраты СКГК являются большим бременем для систем здравоохранения. Хотя некоторые пациенты могут быть готовы заплатить премию за прокалывающие устройства с заметно улучшенным комфортом, например, с системами НМГ, сохранение экономической эффективности таких устройств было бы трудным без соответственного возмещения.

В настоящее время на горизонте нет прорывных технологий, позволяющих производить скарификаторы по разумной цене. Мы призываем компании продолжать систематические исследования и разработки, подчеркивая необходимость проведения соответствующих клинических исследований.

По нашему мнению, двумя основными движущими силами развития технологии прокалывания и отбора проб являются следующие:

1. Потребность в максимальном комфорте прокалывания (включая отсутствие боли, лучшее заживление ран) и
2. Появление полностью интегрированных систем.

Подводя итог, можно сказать, что толкование прокалывания как «неважного» представляет большое значение для устранения барьера для лучшего соблюдения предписанных режимов лечения. Это может оказывать существенное влияние на регуляцию обмена веществ, чем многие из новых и дорогих антидиабетических препаратов, которые в настоящее время получают возмещение. Есть саркастическая поговорка, что диабет - это «липкое» заболевание. Однако на самом деле существует значительная потребность в уменьшении дискомфорта, связанного с прокалыванием, что, в свою очередь, важно / актуально для лечения / режима диабета в целом.

Серж Кохер, Дж. К. Тишань Тишанянга, Ричард Кубек / Сравнение прокалывающих устройств для самоконтроля глюкозы крови с учетом боли от прокалывания / Журнал Diabetes Science and Technology Том 3, Выпуск 5, Сентябрь 2009

Краткое изложение содержания

Суть проблемы:

Самоконтроль глюкозы крови позволяет пациентам с сахарным диабетом эффективно контролировать уровень глюкозы в крови (ГК). Потенциальным барьером постоянного контроля ГК является боль от прокалывания, которая связана с проколом пальца несколько раз в день. В

настоящем исследовании мы сравнили различные современные прокалывающие устройства от ведущих производителей по показателям боли при прокалывании, и хотим определить устройство, вызывающее наименьшее количество боли.

Методы:

1. 165 испытуемых проводили сравнение 5 различных систем мониторинга ГК – состоящих из прокалывающего устройства и измерителя ГК – в домашних условиях в течение 36 дней, при этом выполняя 3 теста на ГК в день.
2. Испытуемые непосредственно сравнивали 6 различных прокалывающих устройств – независимо от измерения ГК – в лабораторных условиях. Результаты испытаний были собраны в вопросниках, а боль при прокалывании была оценена по цифровой рейтинговой шкале.

Результаты:

Субъектами исследования были 157 человек. Системы мониторинга Accu-Chek BG были значительно ($p \leq ,006$) предпочтительнее конкурирующих систем мониторинга ГК и были оценены >50% субъектами как «менее болезненные», чем системы мониторинга ГК конкурентов. Устройства для прокалывания Accu-Chek были значительно ($p \leq ,001$) предпочтительнее конкурирующих прокалывающих устройств и были оценены >60% субъектами как «менее болезненные», чем прокалывающие устройства конкурентов.

Выводы:

Были выявлены значительные отличия боли при прокалывании между различными прокалывающими устройствами. Пациенты с сахарным диабетом отдавали предпочтение прокалывающим устройствам, которое вызывали меньше боли при прокалывании. Для улучшения соблюдения пациентом надлежащего гликемического контроля, медицинский персонал, при предписании, должен отдавать предпочтение прокалывающим устройствам, которые вызывают меньшую боль при прокалывании.

Введение

Несколько исследований продемонстрировали важность жесткого контроля показателя глюкозы крови (ГК) у пациентов с сахарным диабетом, например, в рамках Исследования по борьбе с сахарным диабетом и осложнениями и Перспективного исследования сахарного диабета в Соединенном Королевстве. Самоконтроль глюкозы крови (SMBG) позволяет пациентам с диабетом эффективно контролировать уровни ГК. Клинический результат SMBG у пациентов с 1 типом диабета является широко признанным. У пациентов с диабетом 2 типа, клинические, эпидемиологические и экономические данные, на которые опирается SMBG, накапливались на постоянной основе.

Пациенты с диабетом и медицинские работники могут выбирать из широкого спектра специализированных медицинских устройств для SMBG. Первым шагом в SMBG является сбор нескольких микролитров капиллярной крови. Для пациентов с сахарным диабетом это означает прокалывание пальца или другого места с помощью прокалывающего устройства. Текущие измерители ГК требуют небольшое количество крови. Для пациентов с диабетом обычно применяется взятие крови из капиллярного слоя кожи. Однако боль при прокалывании, связанная с проникновением в кожу, является одним из препятствий для соблюдения пациентом условий SMBG. Бердж продемонстрировал, что боль при прокалывании и болезненные ощущения в

пальцах являются основными причинами несоблюдения пациентом в соответствии с рекомендациями врача условий самоконтроля SMBG.

В нашем обзорном полевом исследовании мы оценили разницу в боли при прокалывании, при использовании систем мониторинга ГК Accu-Chek и прокалывающих устройств трех конкурирующих брендов. Выбор брендов конкурирующих устройств основывается на доле рынка. Основной нашей целью было (1) выявить различия в боли при прокалывании между прокалывающими устройствами и (2) определить прокалывающие устройства, которые оказывают менее болезненное воздействие на пациентов с диабетом.

Методы

Протокол исследования был одобрен Комиссией по биомедицинской этике (Индианаполис, штат Индиана). Все субъекты исследования дали письменно информативное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в районах Луисвилл, Кентукки и Индианаполис, штат Индиана, в 2007 году. В эксперименте 1, испытуемые сравнивали различные системы мониторинга ГК – состоящие из прокалывающего устройства и измерителя ГК – на повседневной основе в течение 36 дней. В эксперименте 2, испытуемые непосредственно сравнивали различные прокалывающие устройства в испытательной лаборатории. Результаты сравнений были внесены в вопросники.

Материалы

В данном сравнительном исследовании была проведена оценка системы мониторинга ГК и прокалывающих устройств от компании Roche и трех конкурентов (Таблица 1).

1. Система мониторинга глюкозы крови (состоящие из устройства для мониторинга ГК и прокалывающего устройства): Accu-Chek Aviva и Accu-Chek Multiclix (Компания Roche, Индианаполис, штат Индиана); Accu-Chek Compact Plus и Accu-Chek Softclix Plus (Компания Roche); OneTouch Ultra2 и OneTouch UltraSoft (Компания LifeScan, Милпитас, штат Калифорния); FreeStyle Freedom и TheraSense FreeStyle (Компания Abbott, Абботт Парк, штат Иллинойс); и Ascensia Contour и Ascensia Microlet / Vaculance (Компания Bayer, Тарритаун Нью-Йорк).
2. Прокалывающее устройство: Accu-Chek Softclix (Компания Roche), Accu-Chek Softclix Plus (Компания Roche), Accu-Chek Multiclix (Компания Roche), OneTouch UltraSoft (Компания LifeScan), TheraSense FreeStyle (Компания Abbott), Ascensia Microlet/Vaculance (Компания Bayer).

Субъекты исследования

Мы отобрали 165 субъектов в Луисвилле, Кентукки и Индианаполисе, штата Индиана. Один и тот же субъект участвовал как в эксперименте 1, так и в эксперименте 2. Размер целевой выборки для обоих экспериментов составил 150 субъектов. В эксперименте 1, субъекты были разделены на 3 группы по 55 субъектов в каждом. В эксперименте 2, субъекты были перегруппированы в 2 группы по 82 субъекта в каждой. Критерии включения: (1) сахарный диабет 1 или 2 типа, (2) опыт тестирования ГК ≥ 1 года, (3) средняя частота тестирования ГК ≥ 3 раз в день, и (4) обычно используемый измеритель ГК (поддержка альтернативного местного тестирования): Accu-Chek Active (Компания Roche), Accu-Chek Aviva (Компания Roche), Accu-Chek Compact (Компания Roche), Advance (Компания Hypoguard), Ascensia Breeze (Компания Bayer), Ascensia Contour (Компания Bayer), Ascensia Dex² (Компания Bayer), Ascensia Elite (Компания Bayer), BD Latitude

(Компания Becton Dickinson), BD Logic (Компания Becton Dickinson), FreeStyle (Компания Abbott), FreeStyle Flash (Компания Abbott), FreeStyle Freedom (Компания Abbott), Liberty iTest (Компания WaveSense), OneTouch FastTake (Компания Lifescan), OneTouch Ultra (Компания Lifescan), OneTouch UltraSmart (Компания Lifescan), Precision Easy (Компания Abbott), Precision Xtra (Компания Abbott), Sidekick (Компания Home Diagnostics), Sof-Tact Softsense (Компания Abbott) или TrueTrack Smart (Компания Home Diagnostics). Критерии исключения: 1) неграмотность, 2) значительное нарушение зрения, 3) участие в исследовании в предыдущие 30 дней и 4) работа в компании по исследованию рынка или тесная связь с кем-либо, работающим в компании по исследованию рынка.

Таблица 1			
Сравнение систем мониторинга глюкозы крови и прокалывающих устройств			
	Accu-Chek		Конкуренты
Системы мониторинга ГК	Accu-Chek Aviva Accu-Chek Compact Plus	Против	OneTouch Ultra2 FreeStyle Freedom Ascensia Contour
Прокалывающее устройство	Accu-Chek Softclix Accu-Chek Softclix Plus Accu-Chek Multiclix	Против	OneTouch UltraSoft TheraSense FreeStyle Ascensia Microlet / Vaculance ^a
^a Было проведено сравнение Accu-Chek Softclix с Ascensia Vaculance, а Accu-Chek Softclix Plus и Accu-Chek Multiclix сравнивались с Ascensia Microlet.			

План клинического исследования

Исследование было разделено на два эксперимента. В Эксперименте 1 системы мониторинга ГК Accu-Chek Aviva и Accu-Chek Compact Plus и прокалывающее устройство Accu-Chek Softclix сравнивались с тремя конкурентами OneTouch Ultra2, FreeStyle Freedom и Ascensia Contour. В Эксперименте 2 прокалывающие устройства Accu-Chek Softclix Plus и Accu-Chek Multiclix сравнивались с тремя конкурентами OneTouch UltraSoft, TheraSense FreeStyle и Ascensia Microlet / Vaculance. Целью разделения испытания на два эксперимента заключалось в том, чтобы избежать смешивающего эффекта понятий «Система мониторинга ГК» и «Прокалывающее устройство» в ответах субъектов. Нас интересовало получение данных, как по системам мониторинга ГК, так и по прокалывающему устройству Accu-Chek Aviva / Multiclix и Accu-Chek Compact Plus / Softclix Plus. Также маловероятно, что субъекты исследования могли бы самостоятельно отделить воздействие системы мониторинга ГК от воздействия прокалывающего устройства при одновременном изменении обоих. Следовательно, для Accu-Chek Aviva / Multiclix и Accu-Chek Compact Plus / Softclix Plus система мониторинга ГК была протестирована в Эксперименте 1, а прокалывающее устройство было тестировано в Эксперименте 2, где система мониторинга была постоянной, изменялось только прокалывающее устройство. Ощущаемая боль при прокалывании оценивалась с помощью вопросников, в которых испытуемые выражали (1) сравнительную оценку между различными системами мониторинга ГК/ прокалывающего устройства и (2) независимо оценивали различные системы мониторинга ГК/прокалывающие устройства.

Процедура

Исследование началось с ориентировочной встречи экспериментатора и испытуемых в группах по шесть субъектов в каждой. На данной встрече был разъяснен протокол испытания, были собраны демографические данные, подписаны формы согласия и продемонстрирован принцип работы системы мониторинга ГК/ прокалывающего устройства. Субъекты получили пакет протокола испытания, включающий все инструменты сбора данных, в удобном для восприятия формате, и все необходимые устройства и принадлежности для проведения испытания. После первых 4-5 дней испытания координатор звонил каждому субъекту для подтверждения протокола, и дать ответы на возможные вопросы.

В Эксперименте 1 субъекты были определены в одну из трех групп: (1) Accu-Chek Aviva и три конкурента, (2) Accu-Chek Compact Plus и три конкурента, или (3) Accu-Chek Softclix и три конкурента. В домашних условиях испытуемые выполняли мониторинг ГК ≥ 3 раз день в течение 36 дней. Период тестирования ГК 36 дней был разделен на три 12-дневных блока, соответствующих трем местам выполнения прокола: палец, ладонь, предплечье. Используя каждое устройство в течение трех дней подряд, испытуемые использовали каждое из 4 устройств по 3 раза в день. Таким образом, в течение 12-дневного блока все устройства использовались на каждом участке для выполнения прокола. Испытуемые выполняли тестирование в соответствии с заранее определенной схемой рандомизации, как для прокалывающих устройств, так и мест выполнения прокола. Субъекты использовали новый ланцет для каждой процедуры прокола и индивидуально отрегулированную глубину прокалывания, чтобы обеспечить действительность испытания ГК. В конце 12-дневного блока, испытуемые заполняли анкеты, в которых выполнялась оценка устройств по отношению друг к другу с учетом боли при выполнении прокалывания на указанном участке прокола.

В Эксперименте 2 испытуемые были разделены на две группы: (1) Accu-Chek Softclix Plus и три конкурента или (2) Accu-Chek Multiclix и три конкурента. Субъекты из группы Accu-Chek Compact Plus из Эксперимента 1 были определены в группу Accu-Chek Softclix Plus, а субъекты из группы Accu-Chek Aviva из Эксперимента 1 были определены в группу Accu-Chek Multiclix. Субъекты из группы Accu-Chek Softclix из Эксперимента 1 были равномерно распределены и определены либо к группе Accu-Chek Softclix Plus, либо к группе Accu-Chek Multiclix. Это помогло достичь 75 наблюдений в комбинированной группе в Эксперименте 2. В каждой группе всем испытуемым предлагалось выполнить прокол пальца с помощью прокалывающего устройства Accu - Chek и каждого из трех конкурирующих устройств в рандомизированном порядке.

Субъекты использовали новый ланцет для каждой процедуры прокола и индивидуально отрегулированную глубину прокалывания, чтобы обеспечить действительность испытания ГК. Они заполнили вопросники для оценки боли от прокалывания по каждому устройству и выполнили парное сравнение между устройствами. Половина испытуемых в каждой группе выполняла прокол ладони, а половина – верхней части руки. Измерения боли при прокалывании также оценивались для данных мест проколов.

Вопросники

- 1. Вводный вопросник:** социально-демографические характеристики: возраст, пол, работа, опыт работы, этническая группа, уровень образования, частота SMBG, опыт SMBG,

инсулинотерапия, система мониторинга ГК, прокалывающее устройство, место для прокола, нарушение зрения, цветовая слепота.

2. **12-дневные вопросники:** субъекты (i) провели оценку каждой возможной комбинации четырех прокалывающих устройств (А против Б), которые они использовали в течение 3 дней каждый в соответствии с оценкой цифровой рейтинговой шкалы (NRS) в диапазоне от -3 (устройство для прокалывания А менее болезненное, чем устройство Б), 0 (разница между прокалывающим устройством А и прокалывающим устройством Б отсутствует), до +3 (прокалывающее устройство А более болезненное, чем прокалывающее устройство Б) и (ii) ответили на вопрос, который ставился к каждому из четырех прокалывающих устройств: «Считаете ли вы, что испытание, выполненное на данном устройстве, было практически безболезненным: да/нет».
3. **Выходной вопросник:** субъекты (i) провели оценку каждой возможной комбинации четырех прокалывающих устройств (А против Б), которые они использовала в соответствии с NRS в диапазоне от -3 (устройство для прокалывания А менее болезненное, чем устройство Б), 0 (разница между прокалывающим устройством А и прокалывающим устройством Б отсутствует), до +3 (прокалывающее устройство А более болезненное, чем прокалывающее устройство Б) и (ii) ответили на вопрос, который ставился к каждому из четырех прокалывающих устройств: «Считаете ли вы, что испытание, выполненное на данном устройстве, было практически безболезненным: да/нет».

Статистические данные

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения SPSS 14.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс). Сравнение групп категориальных переменных выполнялось с помощью статистики хи-квадратов, сравнения бинарных переменных с точным критерием Фишера, и сравнение количественных переменных с помощью t-тестирования. Все испытания были выполнены с использованием двухстороннего критерия при значении показателя $<0,05$. Непрерывные переменные были повторно просуммированы как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Категориальные переменные были описаны как количество (n) или относительная частота (%). Для того, чтобы выявить возможные факторы, влияющие на предпочтения изучаемых субъектов в отношении прокалывающего устройства, мы проанализировали социально-демографические характеристики и выполнили анализ дисперсий. Результаты оценки болевого синдрома в 12-дневных вопросниках и выходном вопроснике (NRS в диапазоне от -3 до +3) были сгруппированы следующим образом: показатель боли от -3 до -1 = «наименее болезненные», показатель боли 0 = «одинаково болезненные» и показатель боли от +1 до +3 (наиболее болезненные). Данные, собранные в «ежедневных вопросниках» были неполными и не позволяли провести тщательный статистический анализ.

Результаты

Социально-демографические характеристики изучаемых субъектов

Из 165 субъектов, принимающих участие в исследовании, 157 субъектов принимали участие в анализе. Данные полученные от 8 субъектов были неполными и поэтому были изъяты из анализа. Из всех субъектов: 59,2% были женщины, из которых 76,4% были старше 45 лет, а средний возраст исследуемой популяции составил 53 ± 13 лет. Субъектами исследования были люди, которые использовали SMBG на постоянной основе. При этом не все субъекты использовали анализ ГК ≥ 3 раз в день, как изначально планировалось: 47,1% выполняли SMBG в среднем более 3 раз в день, 56,1% выполняли SMBG более 20 раз в неделю, в течение недели непосредственно

перед исследованием. Среди субъектов 66,9% имели более 5 лет опыта использования SMBG, а 52,9% проходили инсулинотерапию. Системы мониторинга ГК, прокалывающие устройства и места выполнения проколов, которые обычно использовались испытуемыми, приведены в Таблице 2. Из всех субъектов 96,8% обычно использовали палец в качестве места прокола.

Показатели предпочтения и сравнение систем мониторинга глюкозы крови

В соответствии с NRS в диапазоне от -3 до +3 системам мониторинга ГК Accu-Chek Aviva и Accu-Chek Compact Plus было отдано большее предпочтение, чем OneTouch Ultra2, Freestyle Freedom и Ascensia Contour (Таблица 3). Значение предпочтений от -3 до +3 были сгруппированы в три категории: «наиболее болезненные», «одинаково болезненные» и «менее болезненные» (Рисунок 1).

Показатели предпочтения и сравнение прокалывающих устройств

В соответствии с NRS в диапазоне от -3 до +3 прокалывающим устройствам Accu-Chek Softclix, Accu-Chek Softclix Plus и Accu-Chek Multiclix было отдано большее предпочтение, чем OneTouch UltraSoft, TheraSense FreeStyle и Ascensia Microlet / Vaculance (Таблица 4). Значение предпочтений от -3 до +3 были сгруппированы в три категории: «наиболее болезненные», «одинаково болезненные» и «менее болезненные» (Рисунок 2).

Рейтинг боли при использовании систем мониторинга глюкозы крови и прокалывающего устройства

Процент испытуемых, которые прошли испытание систем мониторинга ГК Accu-Chek или систем для прокалывания и определили их как «Практически безболезненные», было больше чем у конкурирующих устройств (Рисунок 3). В целом, прокалывающие устройства зачастую оценивались как «практически безболезненные», в сравнении с системами мониторинга ГК. Данный фактор может быть обусловлен планом исследования: системы мониторинга ГК оценивались ретроспективно по завершении 12-дневного блока, а прокалывающие устройства оценивались сразу после выполнения прокалывания.

Таблица 2. Социально-демографические характеристики субъектов исследования	
Характеристики	Количество субъектов ^a
	n = 157
Пол	
Женский	93 (59.2%)
Мужской	64 (40.8%)
Возраст (лет)	
≤45	37 (23.6%)
>45	120 (76.4%)

Тип работы	
работник физического труда	37 (25.9%)
офисный рабочий	66 (46.2%)
другие	40 (28.0%)
Опыт работы (лет)	
≤15	48 (38.1%)
> 15	78 (61.9%)
Этническая группа	
афроамериканец	37 (23.6%)
кавказец	108 (68.8%)
азиат, местный, другой	12 (7.6%)
Уровень образования	
средняя школа или менее	117 (74.5%)
колледж, университет	40 (25.5%)
Частота SMBG (раз / прошлая неделя)	
≤20	69 (43.9%)
>20	88 (56.1%)
Средняя частота SMBG (раз / день)	
≤3	83 (52.9%)
>3	74 (47.1%)
Опыт SMBG (лет)	
≤5	52 (33.1%)
>5	105 (66.9%)
Обычно используемая система мониторинга ГК	
Accu-Chek (Компания Roche)	23 (18.0%)
Ascensia (Компания Bayer)	11 (8.6%)
FreeStyle (Компания Abbott)	21 (16.4%)
OneTouch (Компания LifeScan)	51 (39.8%)
другая	22 (17.2%)
Обычно используемое прокалывающее устройство	

Accu-Chek (Компания Roche)	17 (18.5%)
Ascensia (Компания Bayer)	8 (8.7%)
FreeStyle (Компания Abbott)	16 (17.4%)
OneTouch (Компания LifeScan)	35 (38.0%)
другое	16 (17.4%)
Обычное место выполнения прокола:	
палец	151 (96.8%)
рука или нога	5 (3.2%)
Инсулинотерапия	83 (52.9%)
Корректирующие очки или контактные линзы	120 (76,9%)

Обсуждение

В нашем исследовании описаны ощущаемые различия в боли для различных прокалывающих устройств и, таким образом, делается относительное заключение об индивидуальной боли при прокалывании. В повседневной жизни пациенты с сахарным диабетом не используют прокалывающие устройства самостоятельно, они используют их в сочетании с системой мониторинга ГК. Поэтому мы провели испытание не только прокалывающего устройства, но и системы мониторинга ГК, которая состоит из измерителя ГК и прокалывающего устройства. Анализ отклонений не выявил статистически значимых влияний социально-демографических характеристик на предпочтения прокалывающего устройства субъектом исследования.

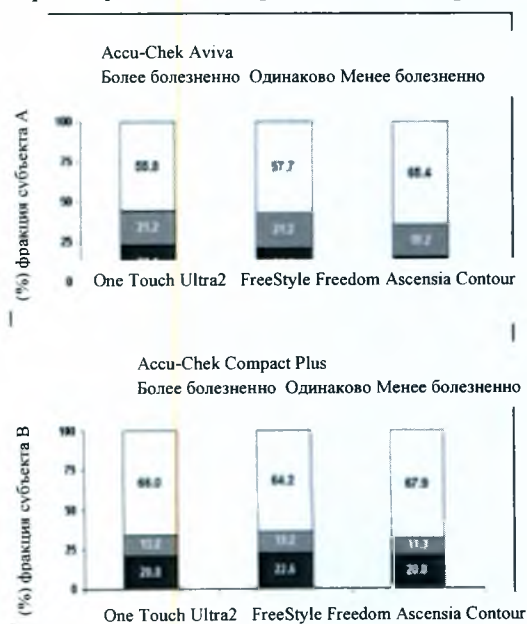


Рисунок 1. Парное сравнение систем мониторинга ГК Accu-Chek с конкурентными устройствами в отношении боли от прокалывания (данные взяты из 12-дневных вопросников). Например, Accu-

Chek Aviva был оценен 23,1% субъектов как «наиболее болезненный», по сравнению с 21,1% как «одинаково болезненный» и 55,8% «менее болезненный», чем OneTouch Ultra2.

Таблица 3

Показатели предпочтения и сравнение систем мониторинга глюкозы крови

	OneTouch Ultra2		FreeStyle Freedom		Ascensia Contour	
	Показатель ^a	p значение ^b	Показатель ^a	p значение ^b	Показатель ^a	p значение ^b
Accu-Chek Aviva	0.67 ± 1.18 n = 52	<.001	0.45 ± 1.12 n = 52	.006	0.74 ± 1.06 n = 52	<.001
Accu-Chek Compact Plus	0.62 ± 1.20 n = 53	<.001	0.49 ± 1.25 n = 53	.006	0.64 ± 1.10 n = 53	<.001

a Субъекты провели оценку пар систем мониторинга ГК (Accu-Chek против конкурента) в диапазоне NRS от -3 (Accu-Chek менее болезненный чем конкурент), выше 0 (нет разницы между Accu-Chek и конкурентом), до +3 (Accu-Chek более болезненный, чем конкурентное устройство). Данные являются средним значением ± стандартное отклонение. Данные, взятые из 12-дневных вопросников.

b Отличное от 0

Таблица 4

Показатели предпочтения и сравнение прокалывающих устройств

	OneTouch UltraSoft		TheraSense FreeStyle		Ascensia Microlet / Vaculancec	
	Показатель ^a	p значение ^b	Показатель ^a	p значение ^b	Показатель ^a	p значение ^b
Accu-Chek Softclix	0.60 ± 1.17 n = 52	<.001	0.52 ± 1.27 n = 52	.005	0.70 ± 1.41 n = 52	<.001
Accu-Chek Softclix Plus	0.78 ± 1.06 n = 78	<.001	1.00 ± 1.12 n = 78	<.001	0.97 ± 1.14 n = 78	<.001
Accu-Chek Multiclix	0.88 ± 1.27 n = 78	<.001	0.59 ± 1.26 n = 78	<.001	1.03 ± 1.16 n = 78	<.001

a Субъекты провели оценку пар систем мониторинга ГК (Accu-Chek против конкурента) в диапазоне NRS от -3 (Accu-Chek менее болезненный чем конкурент), выше 0 (нет разницы между Accu-Chek и конкурентом), до +3 (Accu-Chek более болезненный, чем конкурентное устройство). Данные являются средним значением ± стандартное отклонение. Данные, взятые из 12-дневных вопросников.

b Отличное от 0

c Было проведено сравнение Accu-Chek Softclix с Ascensia Vaculance, а Accu-Chek Softclix Plus и Accu-Chek Multiclix с Ascensia Microlet.

Во-первых, было обнаружено, что существуют значительные различия боли у различных современных прокалывающих устройств ведущих производителей. Какие факторы влияют на боль от прокалывания с учетом прокалывающего устройства?

1. Глубина проникновения ланцета. Боль при прокалывании тесно связана с глубиной проникновения ланцета. Меньшая глубина проникновения ланцета вызывает меньшее повреждение ткани, соответственно уменьшая боль при прокалывании. Большинство прокалывающих устройств имеют регулируемую глубину проникновения ланцета для адаптации к индивидуальным различиям в толщине эпидермиса.
2. Скорость ланцета. Механические болевые рецепторы ткани активируются движением ткани. Более высокая скорость ланцета минимизирует движение ткани и, следовательно, минимизирует боль при прокалывании.
3. Форма ланцета. Ланцеты или «ланцетовидные материалы» изготавливаются путем шлифовки фасок металлического наконечника, образуя таким образом заостренный конец и три поверхности с двумя режущими углами (Рисунок 4). Очень острый передний конец ланцета облегчает проникновение в ткань.
4. Поверхность ланцета. Гладкая поверхность ланцета предотвращает трение ткани, что дополнительно уменьшает боль при прокалывании.
5. Движение ланцета. Чтобы избежать болезненных вибраций или толчков ланцетов в ткани, современные прокалывающие устройства используют комбинацию направляющих рельсов и кулачков, которые обеспечивают плавное движение ланцета.
6. Фиксация кожи: интерфейс прокалывающего устройства и кожа пациента определяет качество фиксации кожи во время прокола. Большая фиксация кожи означает меньшее количество боли при прокалывании.

Во-вторых, было выявлено, что устройства Accu-Chek значительно чаще оценивались испытуемыми как «практически безболезненные», по сравнению с устройствами конкурентов. В 1995 году Фрахстофер и Ланж показали, что прокалывающие устройства Accu-Chek Softclix значительно менее болезненные, чем аналогичные прокалывающие устройства с глубиной прокалывания, необходимой для получения, по меньшей мере, 20 мкл крови. Более 10 лет спустя, когда для измерения глюкозы крови требуется значительно меньше крови, мы снова выявили, что устройства Softclix менее болезненны, чем современные конкуренты.

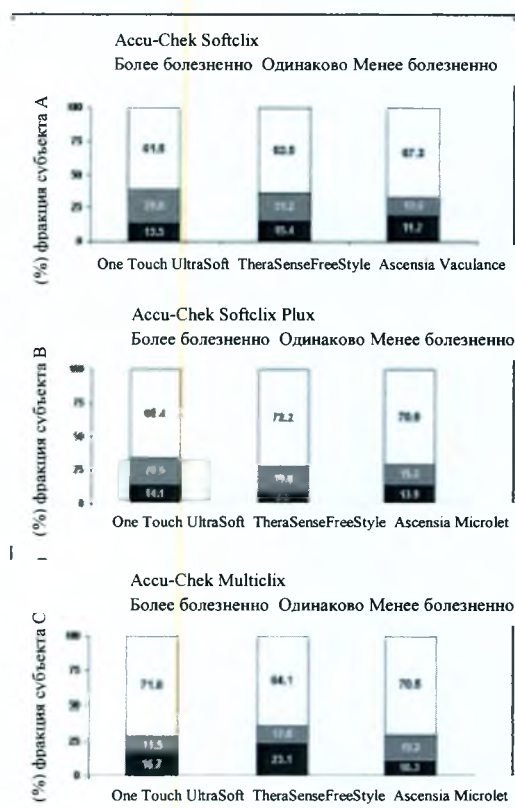


Рисунок 2. Парное сравнение прокалывающих устройств Accu-Chek с конкурентными устройствами в отношении боли от прокалывания (данные взяты из 12-дневных вопросников). Например, Accu-Chek Softclix был оценен 13,5% субъектов как «наиболее болезненный», по сравнению с 25,0% как «одинаково болезненный» и 61,5% «менее болезненный», чем OneTouch UltraSoft.

Важность тщательного контроля гликемии для предотвращения осложнений при диабете была приведена в нескольких исследованиях (Исследования по борьбе с сахарным диабетом и осложнениями и Перспективного исследования сахарного диабета в Соединенном Королевстве.) С точки зрения пациентов с сахарным диабетом, одним из препятствий для выполнения постоянного SMBG является боль от прокалывания. Другими словами, уменьшение боли от прокалывания будет способствовать улучшению соблюдения пациентом адекватного гликемического контроля и улучшит качество жизни пациентов с диабетом. Другими словами, для наибольшего снижения психологического барьера для выполнения условий SMBG, медперсонал должен назначать пациентам с диабетом «практически безболезненные» прокалывающие устройства.

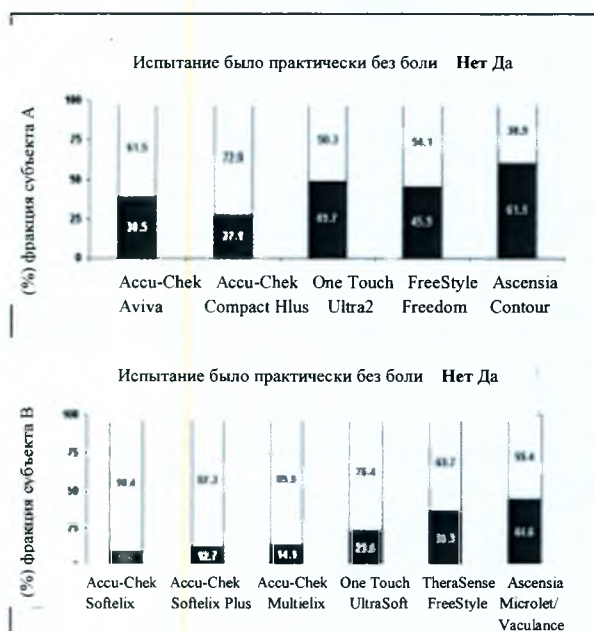


Рисунок 3. Показатель боли для систем мониторинга ГК (верхняя панель) и прокалывающих устройств (нижняя панель) (данные получены из 12-дневного вопросника и выходного вопросника). Например, по результатам испытания устройство Accu-Chek Aviva было оценено как «практически безболезненное» у 61,5% пациентов и «как такое, что вызывало боль» у 38,5% испытуемых.



Рисунок 4. Типичная форма ланцета с острым концом, тремя поверхностями и двумя режущими углами.

Согласно клиническим статьям и представленным материалу на медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия положительный эффект применения изделия или его подобных был продемонстрирован в высококачественных клинических исследованиях и охватывает все показания, заявленные в инструкции к регистрируемому изделию.

Изделие обладает заявленной эффективностью в соответствии с предназначенным использованием. При соблюдении рекомендованных режимов применения и требований предосторожности регистрируемый медицинский продукт является безопасными для использования в практической медицине.

В целом, по результатам проведенных исследований можно отметить, что «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия изготовлены в соответствии с национальными стандартами качества и удовлетворяет требованиям, необходимым для клинического применения в части назначения, предусмотренного производителем.

Анализ научной литературы и (или) неопубликованных данных и сообщений, соотнесенных с предназначенным производителем применением испытываемого МИ, предлагаемым методом их использования показал соответствие применения и метода использования медицинского изделия современному уровню медицинских технологий.

Определение эффективности используемых в МИ методов и решений, описанных в литературе

На основании доступных литературных источников следует заключение, что МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия продемонстрировало высокий профиль эффективности и безопасности.

Используемые решения в области технологии, эргономики, безопасности соответствуют современному уровню медицинских изделий и потребностей пациентов и медицинского персонала.

Выводы по результатам испытаний

I. В результате анализа и оценки сопроводительной документации, данных о применении медицинского изделия «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия, определено, что, данное изделие не является новым видом медицинского изделия; при применении его по назначению не требуются новые сложные и (или) уникальные и (или) специальные методы, изделие не предполагает применения уникальных методов диагностики и лечения заболеваний и состояний, а также применение новых сложных медицинских технологий. В связи с вышеизложенным и в соответствии с Приказом МЗ РФ № 2Н от 09.01.2014 г., клинические испытания МИ проведены в форме исследований (анализ и оценка клинических данных), без участия человека.

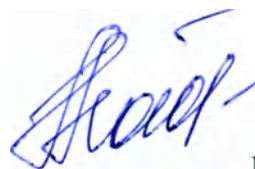
II. Медицинское изделие «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»),

Германия соответствует нормативной, технической и эксплуатационной документации производителя, а также установленному производителем назначению и показаниям к применению.

III. Полнота и достоверность установленных нормативной, технической и эксплуатационной документацией производителя характеристик МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия подтверждены.

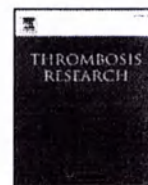
IV. Результаты проведенных исследований, длительный период успешного применения «Ланцетов КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия подтверждают эффективность изделия, а положительные заключения проведенных доклинических испытаний – безопасность его применения. Проведенный анализ показывает, что представленное для испытаний медицинское изделие обладает высокими функциональными и эксплуатационными характеристиками.

Заместитель главного врача по общим вопросам
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
д.м.н.



Погодина Е. М.

Приложение в)



Regular Article

Accuracy and clinical usefulness of the CoaguChek S and XS Point of Care devices when starting warfarin in a hospital outreach setting

Magdalena Sobieraj-Teague*, Dolly Daniel, Barbara Farrelly, Douglas Coghlan, Alexander Gallus

Flinders Medical Centre, Department of Haematology, Bedford Park, South Australia 5042

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 April 2008

Received in revised form 25 August 2008

Accepted 20 October 2008

Available online 29 November 2008

Keywords:

Warfarin initiation

International normalised ratio

Point of care

CoaguChek S

CoaguChek XS

ABSTRACT

Objective: To assess clinical usefulness of CoaguChek S and XS monitors to measure International Normalised Ratio (INR) when starting warfarin in community patients.

Methods: INR in consecutive patients starting warfarin plus enoxaparin was measured in the laboratory and on capillary blood at home using CoaguChek S or XS point of care (POC) devices. INR was measured daily until >2.0 for 2 consecutive readings. Linear regression and Bland Altman plots were derived to compare POC with laboratory INR. Percentages of POC measurements within 0.5 and 0.8 units of laboratory INR <2.0 , 2.0–3.5 and >3.5 were calculated. Clinical utility was assessed using previously reported criteria.

Results: 200 CoaguChek S and 337 CoaguChek XS results were obtained from 57 and 98 patients respectively and paired with laboratory values. Correlation was acceptable between CoaguChek S and laboratory INRs ($r^2 = 0.7732$), and excellent between CoaguChek XS and laboratory INRs ($r^2 = 0.9514$). Bland-Altman plots showed an increasing difference between laboratory INR above 3.0 for CoaguChek S INRs but no systematic bias with increasing CoaguChek XS INRs. 83.5% of CoaguChek S and 93.5% of CoaguChek XS INRs were within 0.5 units of laboratory INR. 90% of CoaguChek S and 99.4% of the CoaguChek XS INRs were within 0.8 units of laboratory INR. Clinical agreement occurred in 89% and 99.7% of cases by expanded criteria and 82% and 99.4% of cases by narrow criteria when using CoaguChek S and CoaguChek XS respectively.

Conclusions: The CoaguChek XS is suitable for outpatient INR monitoring when starting warfarin.

© 2008 Published by Elsevier Ltd.

Introduction

Accurate measurement of the International Normalised ratio (INR) is essential for the effective and safe use of warfarin and other vitamin K antagonists, because results of treatment are optimised within a narrow therapeutic window of 2.0–3.0 [1]. Test results must be easily and quickly accessible, especially when starting warfarin, because dose requirement varies widely between patients and may fluctuate due to comorbidity or interactions with other drugs. Treatment is often started together with a heparin, and the daily warfarin dose is adjusted using agreed protocols where the INR is monitored daily until target levels are reached [2].

There is increasing use of hospital outreach services to begin warfarin therapy for venous thrombosis or atrial fibrillation. The 'Hospital at Home' (H@H) program of the Southern Adelaide Health Service is a typical example, where skilled registered nurses attend suitable patients in their home or workplace.

POC devices for measuring the INR offer great advantages in this clinical setting. Their accuracy and clinical usefulness during chronic warfarin maintenance therapy is well documented for INR values of up to 3 [3–6], but no studies have specifically evaluated these devices

during dose initiation, when concomitant heparin therapy and the daily changes in relative concentrations of vitamin K dependent clotting factors may influence performance characteristics.

We now report on the accuracy and clinical usefulness of two different POC devices, the CoaguChek S and CoaguChek XS, evaluated consecutively, when starting warfarin therapy in a H@H setting together with a low molecular weight heparin (LMWH) after venous thromboembolism or recent valve replacement, or for atrial fibrillation, where INR testing was done in the home by trained nursing staff.

Methods

Subjects

All patients over 18 years of age, referred to the H@H service during the study period for the establishment of new warfarin treatment who were receiving concomitant enoxaparin were included in the trial. Patients were excluded if they were commencing warfarin without concurrent enoxaparin (some AF patients). We also excluded patients who were on established warfarin treatment and were referred because of subtherapeutic INR levels, and patients in whom warfarin treatment had been interrupted for surgery or other procedure. Patients not suitable for home care by H@H were not included in the study.

* Corresponding author. Tel.: +61 0 8 82045453; fax: +61 0 8 82044466.
E-mail address: teaguem@univmail.cis.mcmaster.ca (M. Sobieraj-Teague).

Table 1
Patient characteristics.

	CoaguChek S	CoaguChek XS
Subjects (paired test results)	57 (200)	98 (337)
Mean age in years (range)	68 (18–92)	66 (20–92)
Female/Male	26/31	44/54
Days in H@H (median/range)	3 (1–8)	4 (1–19)
Atrial fibrillation	31	35
Pulmonary embolus	7	19
Deep venous thrombosis	13	26
Prosthetic valve	2	12
Other	4	6

Patients were referred to H@H from the Emergency Department to start anti-coagulation treatment as outpatients or from inpatient units when discharged after starting warfarin in hospital. Treatment indications included venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism), atrial fibrillation and recent prosthetic heart valve surgery.

Point of Care Devices

The CoaguChek S (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) uses an electromagnetic field to measure prothrombin time (PT). A drop of whole blood is applied to the reagent strip containing rabbit brain thromboplastin with an ISI value of about 2.0. An alternating magnetic field causes the incorporated iron particles to oscillate and the end point is reached when clot formation immobilises the particles. The device is verified for an INR range of 0.6 to 8.0 [7] but may overestimate INR at values >3 [8]. CoaguChek S is sensitive to heparin in vitro and the device is not recommended for monitoring INR in patients on heparin therapy [7].

The more recently released CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) differs from its predecessor in both the method of measuring INR and the thromboplastin reagent used. The device uses an electrochemical method and a human recombinant thromboplastin reagent with an ISI value of close to 1.0 to measure INR. The thromboplastin activates coagulation in the blood sample leading to the formation of thrombin, which cleaves a peptide substrate to generate an electrical signal. The manufacturer states that CoaguChek XS is insensitive to unfractionated and LMWH in vitro at therapeutic levels [9]. This has not been independently evaluated in clinical studies.

POC devices were operated by sixteen nurses employed by the H@H program. All nurses were dedicated, experienced H@H staff who had received training in the use of the POC devices and been assessed as competent to use these devices. Two CoaguChek S and four

CoaguChek XS analysers were used during the study period in patients' homes or workplaces to obtain INR readings on capillary blood samples (fingerprick). Nurse also collected venous blood samples to measure INR in the laboratory at Flinders Medical Centre as described below. Data was collected prospectively over two separate time periods. The CoaguChek S was evaluated between January and August 2005 and the CoaguChek XS between January 2006 and September 2006.

INR measurement and Warfarin Dose Adjustment

From January 2005 to August 2005 and from January 2006 to July 2006 all subjects had paired measurements of their INRs using a POC device and in the laboratory and warfarin dose adjustment was made on the basis of the laboratory INR. From August to September 2006 INR was performed using the CoaguChek XS analyser alone and warfarin dose adjusted on the basis of the POC result, unless the POC INR was >3.0 in which case a venous sample was collected for laboratory measurement and the warfarin dose was adjusted on the basis of the laboratory INR. All INR pairs were included in the analysis.

During the study period, INR was measured daily by the H@H nurses. INR was measured on whole blood obtained by finger prick, using the CoaguChek S and CoaguChek XS as recommended by the manufacturer. All laboratory INR measurements were made on platelet poor plasma using an ACL Futura Plus (Instrumentation Laboratory, Italy) and Thromborel S (Dade Behring, Germany). 4.5 ml of venous blood for laboratory testing was collected into evacuated rubber-capped tubes containing 0.5 mL 3.2% sodium citrate and transported in insulated containers (18 °C to 24 °C) to the Flinders Medical Centre laboratory, where they were analysed within 5 hours of blood collection.

Warfarin dose adjustment was made by a haematologist (DD or MS) assisted by a previously validated age-sensitive algorithm that related each evening's dose to that morning's INR result [10]. The target INR was 2–3 in all subjects. Enoxaparin was given in a therapeutic dose (1 mg/kg twice daily or 1.5 mg/kg daily) and discontinued when INR was >2.0 for >2 consecutive days. Patients were discharged from H@H after they had stopped enoxaparin and their warfarin dose remained therapeutic on 2 consecutive days. On discharge, patients were referred for ongoing medical monitoring of their INR and warfarin dosing.

Statistical Analysis

Microsoft Excel was used to record paired INR results, to plot POC INR against Laboratory INR for linear regression analysis, and to derive a Bland-Altman plot [11]. The percentages of paired INR measurements within 0.5 INR units of each other and within 0.8 INR units of each other

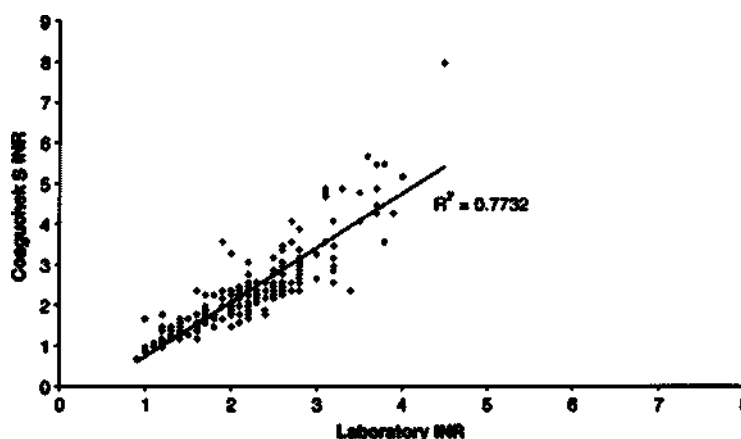


Fig. 1. CoaguChek S: Linear regression analysis of paired INR results obtained using the POC device and in the laboratory.

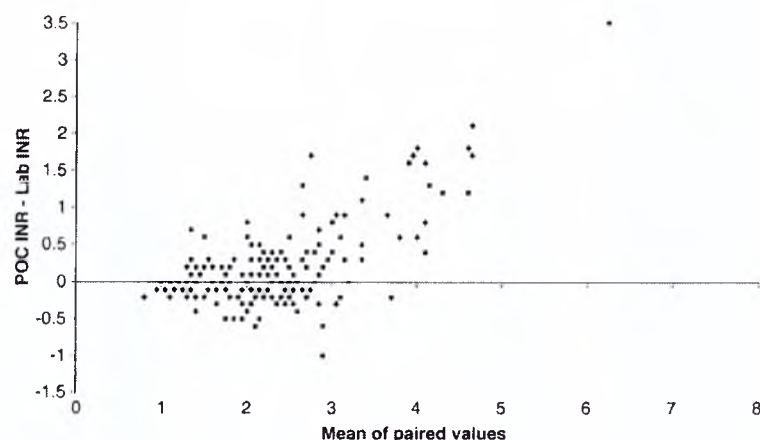


Fig. 2. CoaguChek S: Bland-Altman plot of INR obtained with the POC device and in the laboratory.

were calculated for laboratory INR values of < 2, 2–3.5 and > 3.5 INR units (which correspond to boundaries likely to trigger a dosing change).

The clinical usefulness of POC INR results was assessed using the criteria for 'expanded' and 'narrow' clinical agreement as described by Douketis et al. [6]. Results satisfied criteria for 'expanded' agreement if both the POC and laboratory INR results were within, above or below the target range of 2–3 or if one result was within the target range and differed from the other by <0.5 INR units. They were considered to be in 'narrow' agreement if both readings were between 2–3, or below the target range and within 0.4 units of each other, or above the target range and within 0.8 INR units of each other, or if one reading was within the target range and the other within 0.5 INR units.

Ethics Approval

The study protocol was approved by the Flinders Medical Centre Ethics Committee.

Results

CoaguChek S

200 paired CoaguChek S and laboratory INR results were collected from 57 patients (26 females and 31 males). The average age was 68 years (range 18–92 years). Indications for anticoagulation are given in Table 1. The mean first day INR reading was 1.7 (SD 0.73).

The mean POC INR was 2.42 (SD 0.68) and mean laboratory INR was 2.20 (SD 1.05). Linear regression analysis found a good correlation between the two measures ($r = 0.7732$) (Fig. 1). The Bland-Altman plot showed evidence of an increasing magnitude of difference between POC and laboratory INR for INR values > 3.0 (Fig. 2).

Overall, 83.5% of POC INR readings were within 0.5 of the corresponding laboratory INR value and 90.0% were within 0.8 of the laboratory result (Table 2). Clinical agreement was shown by 89.0%

of readings when assessed using 'expanded' criteria and 82.0% using 'narrow' criteria (6) (Table 4).

CoaguChek XS

337 paired CoaguChek XS and laboratory INR results were obtained from 98 patients (44 females and 54 males). The average age was 66 years (range 20–92 years). Indications for anticoagulation are given in Table 1. The mean first day INR reading was 1.5 (SD 0.44).

The mean POC INR was 2.41 (SD 0.99) and mean laboratory INR was 2.50 (SD 0.99). Linear regression analysis found an excellent correlation between the two measures ($r = 0.9514$) (Fig. 3). The Bland-Altman plot showed no systematic bias of the POC result as average INR increased (Fig. 4). Overall, 93.5% of POC INR readings were within 0.5 of the corresponding laboratory INR value and 99.4% were within 0.8 of the laboratory result (Table 3). Clinical agreement was shown by 99.7% of readings when assessed using 'expanded' criteria and 99.4% using 'narrow' criteria (6) (Table 4).

Discussion

Patient support programs such as H@H can achieve safe and effective transfer of anticoagulant management from hospitals to the community and avoid or shorten the length of hospital stay. This significantly reduces the costs of health care and helps to protect patients' convenience [3,12–14].

POC INR devices have the potential to improve the effectiveness and efficiency of community based warfarin initiation programs. POC INR results are available within a few minutes, allowing immediate face to face dose adjustment and reducing the likelihood of errors arising from sample deterioration during transport, communication delays, and misunderstandings. Despite numerous studies supporting the use of POC INR measurement in patients on chronic maintenance warfarin therapy in the professional [3,5,6,8] and home setting [4,15] until now, the utility of POC devices during warfarin initiation has not been validated.

During warfarin initiation, the drug is commonly used together with a heparin until the INR is stable and >2.0, which usually occurs after 5 to 7 days of heparin therapy. There is a paucity of data relating to the performance of POC devices in patients receiving warfarin and heparin. Assessing an earlier model, the CoaguChek POC device, Philips et al observed that the divergence between POC and laboratory INR was significantly greater for patients receiving warfarin and LMWH than in patients on warfarin only [16]. In contrast Reiss et al reported that concomitant LMWH did not affect the performance of the CoaguChek POC monitor, but excluded data during the first 3 days of warfarin initiation [17]. The manufacturer asserts that newer

Table 2

Agreement of CoaguChek S with laboratory INR at increasing levels of laboratory INR.

Laboratory INR (Number of readings)	POC differing from laboratory INR by ≤ 0.5 INR units (%) of readings	POC differing from laboratory INR by ≤ 0.8 INR units (%) of readings
<2 (n=69)	64 (92.8)	68 (98.6)
2–3.5 (n=121)	101 (83.5)	108 (89.3)
>3.5 (n=10)	2 (20.0)	4 (40.0)
Total (n=200)	167 (83.5)	180 (90.0)

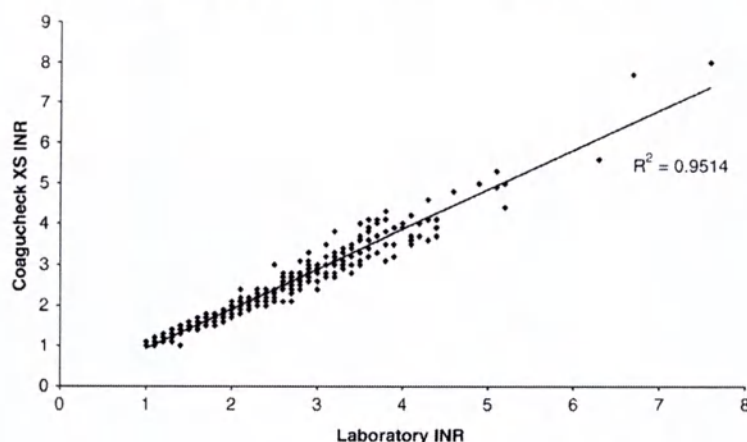


Fig. 3. CoaguChek XS: Linear regression analysis of paired INR results obtained using the POC device and in the laboratory.

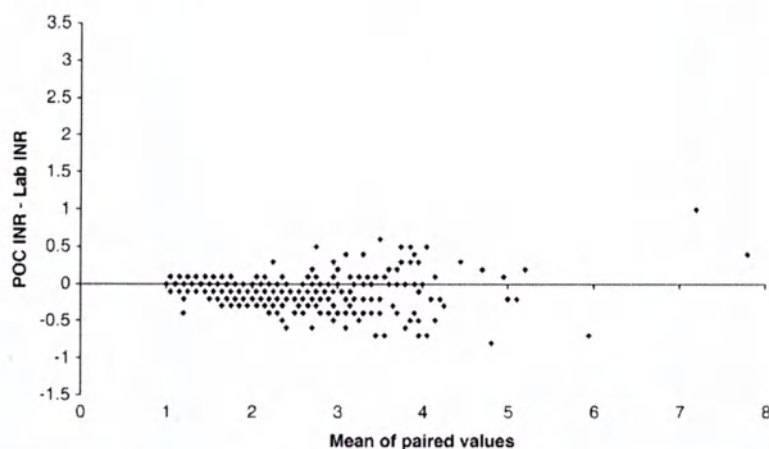


Fig. 4. CoaguChek XS: Bland-Altman plot of INR obtained with the POC device and in the laboratory.

CoaguChek XS is accurate in setting of concomitant LMWH therapy and thus suitable for INR monitoring during warfarin initiation but this has not previously been independently assessed.

We have found an excellent correlation between CoaguChek XS and laboratory INR values for INR levels of up to 8 using both linear correlation and Bland-Altman plots. In our study the Bland-Altman plot indicated that for the CoaguChek XS device there was no loss of accuracy of POC care INR as compared to laboratory INR values as the magnitude of the measured INR increased. Our study demonstrated acceptable accuracy of the CoaguChek S device for INR values < 3 however for INR values > 3, the CoaguChek S device performed less well.

This study was performed prospectively in two time periods. The first period was performed with the CoaguChek S, which was at that time the latest Roche model. As we completed this part of study the CoaguChek XS model was released, which superseded the CoaguChek S model and we therefore decided to conduct a second phase of the study using the newer

analyser. Although we now use the newer CoaguChek XS model, the CoaguChek S is still a widely used device and so we present the data for both POC devices in this paper.

This study represents the evaluation of a new technology leading to a change in clinical practice. Our practice prior to the study period was to collect a venous sample for laboratory INR measurement and to adjust warfarin dose based on the laboratory INR. Following the study completion, we now perform POC INR readings routinely and adjust the warfarin dose based on POC INR. Once the INR value is ≥ 2 we collect a venous sample for laboratory testing to confirm the POC reading is reliable before enoxaparin is ceased. We continue enoxaparin for a minimum total of 5 days and until the INR is > 2 on 2 consecutive days. Although we have demonstrated high levels of accuracy with POC INR measurement, particularly with the CoaguChek XS device, care should be exercised in relying purely on POC measurements. Rare individual patients demonstrate an idiosyncratic but consistent discrepancy between POC and laboratory INR [18].

Table 3

Agreement of CoaguChek XS with laboratory INR at increasing levels of laboratory INR.

Laboratory INR (Number of readings)	POC differing from laboratory INR by ≤ 0.5 INR units Number (%) of readings	POC differing from laboratory INR by ≤ 0.8 INR units Number (%) of readings
<2 (n=100)	100 (100)	100 (100)
2–3.5 (n=190)	181 (95.3)	190 (100)
>3.5 (n=47)	34 (72.3)	45 (95.7)
Total (n=337)	315 (93.5)	334 (99.4)

Table 4

Clinical agreement of INR obtained using the CoaguChek S and CoaguChek XS devices with INR measured in the laboratory.

	Agreement by narrow criteria %	Agreement by expanded criteria %
CoaguChek S	82.0	89.0
CoaguChek XS	99.4	99.7

Conclusion

The CoaguChek XS POC device is suitable for H₂H INR monitoring during warfarin initiation in patients receiving therapeutic dose enoxaparin. CoaguChek S POC device is less suited to INR monitoring in patients commencing warfarin.

Conflict of interest

No conflict of interest is declared.

References

- [1] Gallus AS. Towards the safer use of warfarin I: an overview. *J Qual Clin Pract* 1999;19(1):55–9.
- [2] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):204S–33S.
- [3] Jackson SL, Bereznicki LR, Peterson GM, et al. Accuracy and clinical usefulness of the near-patient testing CoaguChek S international normalised ratio monitor in rural medical practice. *Aust J Rural Health* 2004;12(4):137–42.
- [4] Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol* 2007;60(3):311–4.
- [5] Cosmi B, Palareti G, Moia M, et al. Accuracy of a portable prothrombin time monitor (CoaguChek) in patients on chronic oral anticoagulant therapy: a prospective multicenter study. *Thromb Res* 2000;100(4):279–86.
- [6] Douketis JD, Lane A, Milne J, Ginsberg JS. Accuracy of a portable International Normalization Ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy: comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. *Thromb Res* 1998;92(1):11–7.
- [7] Roche Diagnostics. CoaguChek S product sheet; 2004.
- [8] Dorfman DM, Goonan EM, Boutilier MK, Jarolim P, Tanasijevica M, Goldhaber SZ. Point-of-care (POC) versus central laboratory instrumentation for monitoring oral anticoagulation. *Vasc Med* 2005;10(1):23–7.
- [9] Roche Diagnostics. CoaguChek XS product sheet; 2006.
- [10] Roberts GW, Druskeit T, Jorgensen LE, et al. Comparison of an age adjusted warfarin loading protocol with empirical dosing and Fennerty's protocol. *Aust N Z J Med* 1999;29(5):731–6.
- [11] Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995;346(8982):1085–7.
- [12] Lapidus L, Borretzen J, Fahlen M, et al. Home treatment of deep vein thrombosis. An out-patient treatment model with once-daily injection of low-molecular-weight heparin (tinzaparin) in 555 patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32(2):59–66.
- [13] Cheung DS, Heizer D, Wilson J, Gage BF. Cost-savings analysis of using a portable coagulometer for monitoring homebound elderly patients taking warfarin. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12(5):283–7.
- [14] Staressin AG, Sorkness CA, Goodman BM, Pigarelli DW. Comparison of outcomes using 2 delivery models of anticoagulation care. *Arch Intern Med* 2006;166(9):997–1002.
- [15] Jackson SL, Peterson GM, Vial JH, Jupe DM. Improving the outcomes of anticoagulation: an evaluation of home follow-up of warfarin initiation. *J Intern Med* 2004;256(2):137–44.
- [16] Phillips EM, Buchan DA, Newman N, Rajan A, Zia S. Low-molecular-weight heparin may alter point-of-care assay for international normalized ratio. *Pharmacotherapy* 2005;25(10):1341–7.
- [17] Reiss RA, Haas CE, Griffiths DL, Porter B, Tara MA. Point-of-care versus laboratory monitoring of patients receiving different anticoagulant therapies. *Pharmacotherapy* 2002;22(6):677–85.
- [18] Williams VK, Griffiths AB. Acceptability of CoaguChek S and CoaguChek XS generated international normalised ratios against a laboratory standard in a paediatric setting. *Pathology* 2007;39(6):575–9.

"Исследования тромбоза"

Главная страница журнала: www.elsevier.com/locate/clinchim

Регулярная статья

Точность и клиническая полезность портативных устройств CoaguChek S и XS при запуске варфарина в условиях охвата больниц

Магдалена Собизерей-Тиг (Magdalena Sobieraj-Teague)*, Долли Дэниэл (Dolly Daniel), Барбара Фарелли (Barbara Farrelly), Дуглас Когхлан (Douglas Coghlan), Александр Галлус (Alexander Gallus)

Медицинский центр Флиндерс, Отделение гематологии (Flinders Medical Centre, Department of Haematology), Парк Бедфорд, Южная Австралия 5042 (Bedford Park, South Australia 5042)

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

История статьи:

Получено 17 Апреля 2008

Получено в измененной редакции 25 Августа 2008

Принято 20 Октября 2008

Доступно онлайн 29 Ноября 2008

Ключевые слова:

Инициирование варфарина

Международное нормализованное отношение

По месту лечения (портативный)

CoaguChek S

CoaguChek XS

КРАТКИЙ ОБЗОР

Цель: Оценить клиническую пригодность мониторов CoaguChek S и XS для измерения Международного нормализованного отношения (INR) при запуске варфарина в сообществе пациентов.

Методы: INR у последовательных пациентов, начинавших варфарин плюс эноксапарин, измеряли в лаборатории и в капиллярной крови в домашних условиях с использованием CoaguChek S или XS устройств по месту лечения (POC). INR измеряли ежедневно до > 2.0 для 2 последовательных чтений. Для сравнения POC с лабораторными INR были получены линейная регрессия и графики Бланда-Альмана. Вычислялись процентные значения POC измерений в пределах 0.5 и 0.8 единиц от лабораторных INR < 2.0 , $2.0 - 3.5$ и > 3.5 . Клиническую полезность оценивали с использованием ранее сообщенных критериев.

Результаты: 200 CoaguChek S и 337 CoaguChek XS результатов были получены от 57 и 98 пациентов, соответственно, и в паре с лабораторными значениями. Корреляция была приемлемой между CoaguChek S и лабораторными INR ($r^2 = 0.7732$), а также превосходной между CoaguChek XS и лабораторными INR ($r^2 = 0.9514$). Графики Бланда-Альмана показали возрастающую разницу между лабораторными INR выше 3.0 для INR CoaguChek S, но с не систематическим уклоном с увеличением INR CoaguChek XS. 83.5 % CoaguChek S и 93.5 % INR CoaguChek XS находились в пределах 0.5 единиц от лабораторного INR. 90 % CoaguChek S и 99.4 % INR CoaguChek XS находились в пределах 0.8 единиц от лабораторного INR. Клиническая согласованность наблюдалась в 89 % и 99.7 % случаях по расширенным критериям и 82 % и 99.4 % случаях по узким критериям при использовании CoaguChek S и CoaguChek XS, соответственно.

Выводы: CoaguChek XS подходит для амбулаторного мониторинга INR при запуске варфарина.

© 2008 Опубликовано "Элсевьер Инк." (Elsevier Inc.).

Введение

Для эффективного и безопасного применения варфарина и других антагонистов витамина К необходимо точное измерение Международного нормализованного отношения (INR), поскольку результаты лечения оптимизированы в узком терапевтическом окне 2.0 - 3.0 [1]. Результаты испытаний должны быть легко и быстро доступны, особенно при запуске варфарина, так как потребность в дозе варьируется в широких пределах между пациентами и может колебаться из-за коморбидности или взаимодействия с другими лекарственными средствами. Лечение часто начинается вместе с гепарином, и ежедневная доза варфарина корректируется с использованием согласованных протоколов, где INR ежедневно контролируется до достижения целевых уровней [2].

Расширяется использование служб аутич-терапии в больницах для начала терапии варфарином при венозных тромбозах или фибрилляции предсердий. Программа «Больница дома» (H@H) Службы здравоохранения Южной Аделаиды (Southern Adelaide Health Service) является типичным примером, когда квалифицированные медицинские сестры посещают подходящих пациентов на дому или на рабочем месте.

Устройства POC для измерения INR предлагают большие преимущества в этой клинической практике. Их точность и клиническая польза при хронической поддерживающей терапии варфарином хорошо описаны для значений INR до 3 [3-6], но ни в одном из исследований не была проведена специальная оценка этих устройств во время начала дозы, при одновременной терапии гепарином, и ежедневные изменения относительных концентраций факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, могут влиять на характеристики эффективности.

Теперь мы сообщаем о точности и клинической пользе двух различных POC устройств, CoaguChek S и CoaguChek XS, оцениваемых последовательно, при запуске терапии варфарином в условиях H@H, вместе с низкомолекулярным гепарином (НМГ), после венозной тромбэмболии или недавнем протезировании клапана или фибрилляции предсердий, где тестирование INR проводилось в домашних условиях обученным медсестринским персоналом.

Методы

Испытуемые

В исследование были включены все пациенты старше 18 лет, обратившиеся к службе H@H в течение периода исследования, для введения нового лечения варфарином, которые получали сопутствующий эноксапарин. Пациенты были исключены, если они начали применять варфарин без одновременного применения эноксапарина (некоторые пациенты с AF). Мы также исключили пациентов, которые находились на установленном лечении варфарином, и были назначены из-за субтерапевтического уровня INR, и пациентов, у которых лечение варфарином прерывалось для хирургического вмешательства или другой процедуры. Пациенты, не подходящие для ухода на дому по H@H, не были включены в исследование.

* Ответственный автор. Тел.: +61 0 8 82045453; факс: +61 0 8 82044466.

Адрес e-mail: teaguem@univmail.cis.mcmaster.ca (М. Собизерей-Тиг).

0049-3848/\$ - см. титул и содержание © 2008 Опубликовано Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.thromres.2008.10.006

[Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

[подпись]

Биргит Гёбель (Birgit Göbel)

Глава подразделения диабета за пределами США

«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

Характеристики пациентов.

	CoaguChek S	CoaguChek XS
Исследуемые (парные результаты тестов)	57 (200)	98 (337)
Средний возраст, в годах (диапазон)	68 (18-92)	66 (20-92)
Женщины/Мужчины	26/31	44/54
Дней в Н@Н (медиана/диапазон)	3 (1-8)	4 (1-19)
Фибрилляции предсердий	31	35
Легочная эмболия	7	19
Тромбоз глубоких вен	13	26
Искусственный клапан	2	12
Прочее	4	6

Пациентов направили в Н@Н из отделения неотложной помощи для начала антикоагуляционного лечения в амбулаторных условиях или в стационарных отделениях при выписке после начала приема варфарина в больнице. Показания к лечению включали венозную тромбоземболию (тромбоз глубоких вен и эмболию легочной артерии), фибрилляцию предсердий и недавнюю операцию по протезированию клапанов сердца.

Портативные устройства

CoaguChek S («Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Мангейм, Германия) использует электромагнитное поле для измерения протромбинового времени (PT). Каждую каплю крови наносят на полосу реагентов, содержащую тромбопластин головного мозга кролика, со значением ISI (Международный индекс чувствительности) приблизительно 2.0. Переменное магнитное поле заставляет включенные частицы железа колебаться, и конечная точка достигается, когда образование сгустка обездвигивает частицы. Устройство проверено для диапазона INR от 0.6 до 8.0 [7], но может переоценивать INR при значениях > 3 [8]. CoaguChek S чувствителен к гепарину *in vitro*, и устройство не рекомендуется для мониторинга INR у пациентов, получающих терапию гепарином [7].

Недавно выпущенный CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Мангейм, Германия) отличается от своего предшественника как методом измерения INR, так и используемым реагентом тромбопластина. Устройство использует электрохимический метод и человеческий рекомбинантный тромбопластиновый реагент со значением ISI, близким к 1.0, для измерения INR. Тромбопластин активирует коагуляцию в образце крови, приводя к образованию тромбина, который расщепляет пептидный субстрат для генерирования электрического сигнала. Производитель заявляет, что CoaguChek XS нечувствителен к нефракционированному гепарину и НМГ *in vitro* на терапевтических уровнях [9]. Это не было оценено независимо в клинических исследованиях.

ПОС устройства эксплуатировались шестнадцатью медсестрами, занятыми в программе Н@Н. Все медсестры были преданными, опытными сотрудниками Н@Н, которые прошли подготовку по использованию ПОС устройств и были оценены как компетентные в использовании этих устройств. Два CoaguChek S и четыре анализатора CoaguChek XS использовались в течение периода исследования в домах или на рабочих местах пациентов для получения показаний INR на образцах капиллярной крови (укол пальца). Медсестра также собирала образцы венозной крови для измерения INR в лаборатории Медицинского центра Флиндерс, как описано ниже. Данные собирались перспективно в течение двух отдельных периодов времени. Оценка CoaguChek S проводилась в период с января по август 2005 года, и CoaguChek XS в период с января 2006 года по сентябрь 2006 года.

Измерение INR и корректировка дозы Варфарина

С января 2005 по август 2005 и с января 2006 по июль 2006 у всех испытуемых были парные измерения их INR с использованием ПОС устройства в лаборатории, и корректировка дозы варфарина производилась на основе лабораторного INR. С августа по сентябрь 2006 г. INR выполнялся с использованием только анализатора CoaguChek XS и доза варфарина корректировалась на основании результатов определения ПОС, если только показатель ПОС INR не был > 3.0 , в этом случае для лабораторного измерения был собран образец венозной крови, и доза варфарина была скорректирована на базе лаборатории INR. Все пары INR были включены в анализ.

В течение периода исследования, INR ежедневно измерялись медсестрами Н@Н. INR измеряли по цельной крови, полученной при уколах пальцем, используя CoaguChek S и CoaguChek XS в соответствии с рекомендациями производителя. Все лабораторные измерения INR проводились на обеденной тромбоцитами плазме с использованием "ЭйСиЭл Футура Плас" (ACL Futura Plus) ("Контрольно-измерительная лаборатория" (Instrumentation Laboratory), Италия) и "Фромборел Эс" (Thromborel S) ("Дейд Беринг" (Dade Behring), Германия). 4.5 мл венозной крови для лабораторных исследований собирали в вакуумированные пробирки с резиновыми пробками, содержащие 0.5 мл 3.2% цитрата натрия, и транспортировали в изолированных контейнерах (от 18 °C до 24 °C) в лабораторию Медицинского центра Флиндерс, где их анализировали в течение 5 часов от сбора крови.

Корректировка дозы варфарина производилась гематологом (DD или MS) с помощью ранее подтвержденного возрастного алгоритма, который назначал каждую вечернюю дозу с последующим результатом INR утром [10]. Цель INR была 2 - 3 для всех исследуемых. Эноксапарин назначался в терапевтической дозе (1 мг/кг два раза в день или 1.5 мг/кг ежедневно) и прекращался, когда INR был > 2.0 в течение > 2 последовательных дней. Пациенты были выписаны из Н@Н после того, как они прекратили прием эноксапарина, а их доза варфарина оставалась терапевтической в течение двух последовательных дней. При выписке пациентов направляли на постоянный медицинский мониторинг их INR и дозирование варфарина.

Статистический анализ

Microsoft Excel был использован для записи спаренных результатов INR, построения графика ПОС INR против лабораторных INR для линейного регрессионного анализа и получения графика Бланда-Альтмана [11]. Проценты парных измерений INR, в 0.5 единиц INR друг от друга и в пределах 0.8 единиц INR друг от друга, рассчитывались для лабораторных значений INR < 2.2 - 3.5 и > 3.5 единиц INR (которые соответствуют границам, которые могут вызвать изменение дозировки).

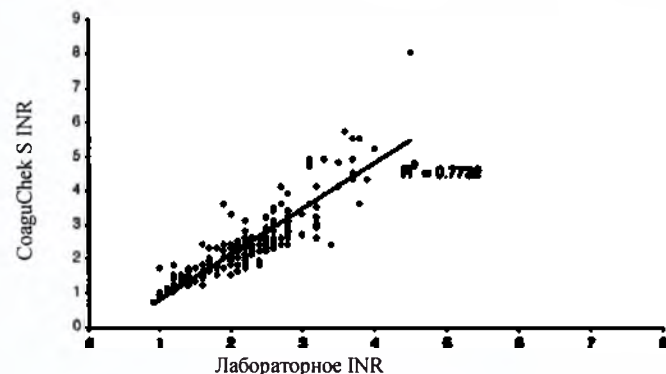


Рис. 1. CoaguChek S: Линейный регрессионный анализ результатов парных INR, полученных с использованием ПОС устройства и в лаборатории.

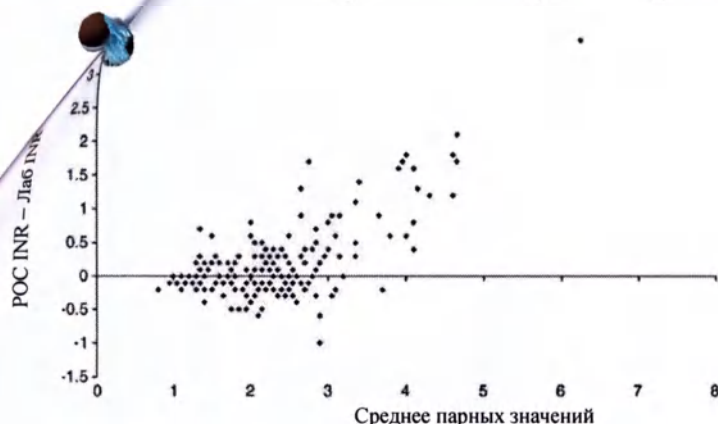


Рис. 2. CoaguChek S: График Бланда-Альтмана для INR, полученных с использованием POC устройства и в лаборатории.

Клиническая польза результатов POC INR оценивалась с использованием критериев «расширенной» и «узкой» клинической согласованности, как описано Дукетис (Douketis) и др. [6]. Результаты удовлетворяли критериям «расширенной» согласованности, если и POC результаты, и лабораторные INR результаты находились в пределах, выше или ниже целевого диапазона от 2 до 3 или один результат был в пределах целевого диапазона и отличался от других < 0.5 INR единиц. Считалось, что они имели «узкую» согласованность, если оба показания были между 2 - 3, или ниже целевого диапазона и в пределах 0.4 единиц друг от друга, или выше целевого диапазона и в пределах 0.8 INR единиц друг от друга, или если одно значение находилось в пределах целевого диапазона, а другое - в пределах 0.5 INR единиц.

Этическое одобрение

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Медицинского центра Флиндерс.

Результаты

CoaguChek S

200 пар CoaguChek S и лабораторных результатов INR были собраны от 57 пациентов (26 женщин и 31 мужчины). Средний возраст был 68 лет (диапазон от 18 до 92 лет). Показания для антикоагуляции приведены в Таблице 1. Среднее значение INR первого дня было 1.7 (SD 0.73).

Среднее значение POC INR было 2.42 (SD 0.68), а среднее лабораторное INR было 2.20 (SD 1.05). Линейный регрессионный анализ обнаружил хорошую корреляцию между двумя показателями ($r = 0.7732$) (Рис. 1). На графике Бланда-Альтмана было показано увеличение разницы между INR POC и лабораторным для значений INR > 3.0 (Рис. 2).

В целом, 83.5 % показаний POC INR находились в пределах 0.5 от соответствующего лабораторного показателя INR, а 90.0 % были в пределах 0.8 от лабораторного результата (Таблица 2). Клиническая согласованность была показана 89.0 % данных при оценке с использованием «расширенных» критериев, и 82.0 % при использовании «узких» критериев (6) (Таблица 4).

Таблица 2

Согласованность CoaguChek S с лабораторным INR при повышенных уровнях лабораторных INR.

Лабораторные (Количество значений)	INR POC отличающееся от лабораторного INR на ≤ 0.5 INR единиц	INR POC отличающееся от лабораторного INR на ≤ 0.8 INR единиц
	Количество (%) значений	Количество (%) значений
< 2 (n = 69)	64 (92.8)	68 (98.6)
2 - 3.5 (n = 121)	101 (83.5)	108 (89.3)
> 3.5 (n = 10)	2 (20.0)	4 (40.0)
Итого (n = 200)	167 (83.5)	180 (90.0)

CoaguChek XS

337 пар CoaguChek XS и лабораторных результатов INR были получены от 98 пациентов (44 женщины и 54 мужчин). Средний возраст был 66 лет (диапазон от 20 до 92 лет). Показания для антикоагуляции приведены в Таблице 1. Среднее значение INR первого дня было 1.5 (SD 0.44).

Среднее значение POC INR было 2.41 (SD 0.99), а среднее лабораторное INR было 2.50 (SD 0.99). Линейный регрессионный анализ обнаружил хорошую корреляцию между двумя измерениями ($r = 0.9514$) (Рис. 3). На графике Бланда-Альтмана не было систематического отклонения результатов POC при увеличении среднего INR (Рис. 4). В целом, 93.5 % показаний POC INR находились в пределах 0.5 от соответствующего лабораторного показателя INR, а 99.4 % были в пределах 0.8 от лабораторного результата (Таблица 3). Клиническая согласованность была показана 99.7 % данных при оценке с использованием «расширенных» критериев, и 99.4 % при использовании «узких» критериев (6) (Таблица 4).

Обсуждение

Программы поддержки пациентов, такие как H@H, могут обеспечить безопасную и эффективную передачу антикоагулянтного лечения от больницы к населению, и помочь избежать или сократить продолжительность пребывания в больнице. Это значительно сокращает расходы на медицинское обслуживание и помогает защитить удобство пациентов [3,12-14].

POC INR устройства обладают потенциалом для повышения эффективности и результативности общинных программ инициации варфарина. Результаты POC INR доступны в течение нескольких минут, что позволяет немедленно корректировать дозу лично и уменьшает вероятность ошибок, возникающих из-за ухудшения качества образца во время транспортировки, задержек связи и недоразумений. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие использование измерения POC INR у пациентов с хронической поддерживающей терапией варфарином в профессиональных [3,5,6,8] и домашних условиях [4,15] до настоящего времени, польза POC устройств во время начала варфарина не была проверена.

Во время инициации варфарина препарат обычно используется вместе с гепарином до тех пор, пока INR не станет стабильным и > 2.0 , что обычно происходит после 5 - 7 дней терапии гепарином. Существует недостаточное количество данных относительно эффективности POC устройств для пациентов, получающих варфарин и гепарин. Оценивая более раннюю модель, POC устройство CoaguChek, Филип (Philips) и др. наблюдали, что расхождение между POC и лабораторным INR было значительно выше у пациентов, получавших варфарин и НМГ, чем у пациентов только на варфарине [16]. В противоположность этому Рейсс (Reiss) и др. сообщили, что сопутствующий НМГ не влиял на работу POC устройства CoaguChek, но исключили данные в течение первых 3 дней начала варфарина [17].

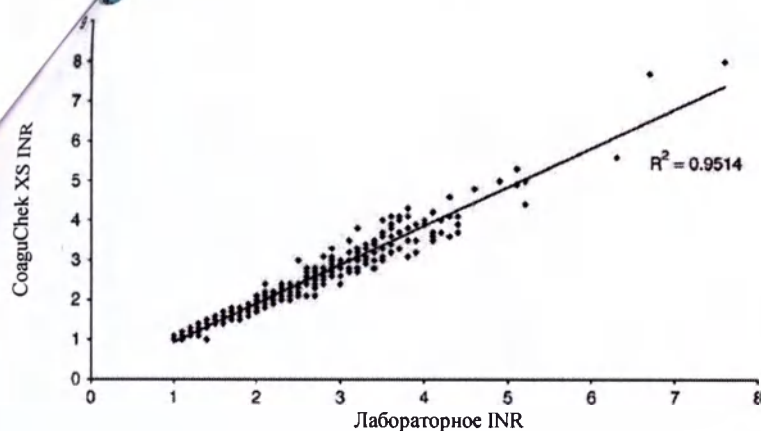


Рис. 3. CoaguChek XS: Линейный регрессионный анализ результатов парных INR, полученных с использованием POC устройства и в лаборатории.

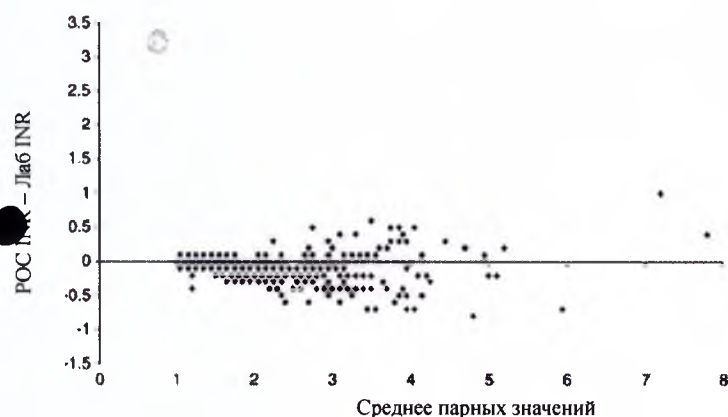


Рис. 4. CoaguChek XS: График Бланда-Альтмана для INR, полученных с использованием POC устройства и в лаборатории.

Производитель утверждает, что более новый CoaguChek XS является точным в настройке сопутствующей терапии НМГ и, таким образом, подходит для мониторинга INR во время начала варфарина, но это ранее не оценивалось независимо.

Мы обнаружили отличную корреляцию между CoaguChek XS и лабораторными значениями INR для уровней INR до 8, используя как линейную корреляцию, так и графики Бланда-Альтмана. В нашем исследовании участок Бланда-Альтмана показал, что для устройства CoaguChek XS не было потери точности POC контроля INR по сравнению с лабораторными значениями INR по мере увеличения величины измеренного INR. Наше исследование показало приемлемую точность устройства CoaguChek S для значений INR < 3, однако для значений INR > 3 устройство CoaguChek S работало хуже.

Это исследование было перспективно в двух временных периодах. Первый период был выполнен с использованием CoaguChek S, который был в то время последней моделью Roche. По завершении этой части исследования была выпущена модель CoaguChek XS, которая вытеснила модель CoaguChek S, и поэтому мы решили провести вторую фазу исследования, используя новый анализатор. Хотя мы теперь используем новую модель CoaguChek XS, CoaguChek S по-прежнему является широко используемым устройством, и поэтому мы представляем данные для обоих POC устройств в этой статье.

Таблица 3

Согласованность CoaguChek XS с лабораторным INR при повышенных уровнях лабораторных INR.

Лабораторные INR (Количество POC отличающееся от лабораторного POC отличающееся от лабораторного INR на значений)	INR на ≤ 0.5 INR единиц Количества (%) ≤ 0.8 INR единиц Количества (%) значений	Количество (%) значений
< 2 (n = 100)	100 (100)	100 (100)
2 - 3.5 (n = 190)	181 (95.3)	190 (100)
> 3.5 (n = 47)	34 (72.3)	45 (95.7)
Итого (n = 337)	315 / (93.5)	334 (99.4)

Это исследование представляет собой оценку новой технологии, ведущей к изменению клинической практики. Наша практика до начала исследования заключалась в том, чтобы собрать венозный образец для лабораторного измерения INR и скорректировать дозу варфарина на основе лабораторного INR. После завершения исследования мы теперь регулярно представляем значения POC INR и корректируем дозу варфарина на основе POC INR. После того, как значение INR ≥ 2 , мы собираем образец венозной крови для лабораторного тестирования, чтобы подтвердить, что показания POC надежны до прекращения эноксапарина. Мы продолжаем эноксапарин в течение, как минимум, 5 дней и до тех пор, пока INR не будет > 2 в течение двух последовательных дней. Несмотря на то, что мы продемонстрировали высокую точность измерения POC INR, особенно с устройством CoaguChek XS, следует проявлять осторожность, полагаясь исключительно на POC измерения. Редкие отдельные пациенты демонстрируют своеобразное, но постоянное несоответствие между POC и лабораторным INR [18].

Таблица 4

Клиническая согласованность INR, полученная с использованием устройств CoaguChek S и CoaguChek XS с INR, измеренным в лаборатории.

	Согласованность с узким критерием %	Согласованность с широким критерием %
CoaguChek S	82.0	89.0
CoaguChek XS	99.4	99.7

устройство CoaguChek XS подходит для Н@Н мониторинга INR во время начала варфарина у пациентов, получающих терапевтическую дозу варфарина. РОС устройство CoaguChek S менее пригодно для мониторинга INR у пациентов, начинающих варфарин.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Ссылки

- [1] А.С. Галлус (Gallus AS). "На пути к более безопасному применению варфарина I: обзор". "Журнал качества в клинической практике" 1999;19(1):55-9.
- [2] Д. Ансел, Д. Хирш, Л. Полле, Х. Бассей, А. Джакобсон, Е. Хилек (Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E). "Фармакология и управление антагонистами витамина К: Седьмая конференция ACCP по антитромботической и тромболитической терапии". Журнал "Грудная клетка" 2004;126(3 Прил.):204S-33S.
- [3] С.Л. Джексон, Л.Р. Березники, Д.М. Петерсон (Jackson SL, Bereznicki LR, Peterson GM), и др. "Точность и клиническая польза от диагностики вблизи пациента CoaguChek S мониторинга международного нормированного отношения в сельской медицинской практике". "Австралийский журнал по сельскому здоровью" 2004;12(4):137-42.
- [4] Л.Р. Березники, С.Л. Джексон, Д.М. Петерсон, Е.К. Джеффрей, К.А. Марсден, Д.М. Джуп (Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM). "Точность и клиническая полезность портативного устройства исследования международного стандартного отношения CoaguChek XS в пилотном исследовании домашнего мониторинга варфарина". "Журнал клинической патологии" 2007;60(3):311-4.
- [5] Б. Косми, Д. Паларети, М. Моиа (Cosmi B, Palareti G, Moia M), и др. "Точность портативного протромбинового монитора времени (Coaguchek) у пациентов с хронической пероральной антикоагулянтной терапией: перспективное многоцентровое исследование". Журнал "Исследование тромбоза" 2000;100(4):279-86.
- [6] Д.Д. Дукетис, А. Лейн, Д. Милн, Д.С. Гинсберг (Douketis JD, Lane A, Milne J, Ginsberg JS). "Точность портативного устройства для оценки международного нормативного отношения в амбулаторных больницах, получающих долгосрочную пероральную антикоагулянтную терапию: сравнение с лабораторным эталонным стандартом с использованием клинически значимых критериев согласованности". Журнал "Исследование тромбоза" 1998;92(1):11-7.
- [7] «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH). CoaguChek S инструкция продукта; 2004.
- [8] Д.М. Дорфмен, Е.М. Гунэн, М.К. Бутилиэр, П. Джаролим, М. Танасиджевика, С.З. Голдхабер (Dorfman DM, Goonan EM, Boutilier MK, Jarolim P, Tanasijevica M, Goldhaber SZ). "Диагностика на месте (РОС) по сравнению с центральным лабораторным оборудованием для мониторинга оральной антикоагуляции". Журнал "Сосудистая медицина" 2005;10(1):23-7.
- [9] «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH). CoaguChek XS инструкция продукта; 2006.
- [10] Д.В. Робертс, Т. Драскет, Л.Е. Джоргенсен (Roberts GW, Druskeit T, Jorgensen LE), и др. "Сравнение нагрузочного протокола варфарина с поправкой на возраст с эмпирическим дозированием и протоколом Феннерти". "Австралийский и новозеландский журнал медицины" 1999;29(5):731-6.
- [11] Д.М. Блэнд, Д.Д. Элзмэн (Bland JM, Altman DG). "Сравнение методов измерения: почему построение разницы в сравнении со стандартным методом вводит в заблуждение". Журнал "Lancet" 1995;346(8982):1085-7.
- [12] Л. Лапидас, Д. Борретзен, М. Фахлен (Lapidus L, Borretzen J, Fahlen M), и др. "Домашнее лечение тромбоза глубоких вен. Модель амбулаторного лечения с однодневным введением низкомолекулярного гепарина (тинзапарина) у 555 пациентов". Журнал "Патофизиология гемостаза и тромбоза" 2002;32(2):59-66.
- [13] Д.С. Чеунг, Д. Хейзер, Д. Вилсон, Б.Ф. Гедж (Cheung DS, Heizer D, Wilson J, Gage BF). "Анализ экономической эффективности использования портативного коагулометра для мониторинга пациентов пожилого возраста, принимающих варфарин". "Американский журнал гериатрической кардиологии" 2003; 12(5):283-7.
- [14] А.Д. Старесинис, К.А. Соркнес, Б.М. Гудмэн, Д.В. Пигарелли (Staresinic AG, Sorkness CA, Goodman BM, Pigarelli DW). "Сравнение результатов с использованием 2 моделей доставки антикоагулянтной помощи". "Архив внутренней медицины" 2006;166(9):997-1002.
- [15] С.Л. Джексон, Д.М. Петерсон, Д.Х. Виал, Д.М. Джуп (Jackson SL, Peterson GM, Vial JH, Jupe DM). "Улучшение результатов антикоагуляции: оценка домашнего наблюдения за началом варфарина". "Журнал внутренней медицины" 2004;256(2):137-44.
- [16] Е.М. Филлипс, Д.А. Бачэн, Н. Ньюмэн, А. Раджэн, С. Зиа (Phillips EM, Buchan DA, Newman N, Rajan A, Zia S). "Низкомолекулярный гепарин может изменить анализ по принципу "диагностика на месте" для международного нормированного отношения". Журнал "Фармакотерапия" 2005;25(10):1341-7.

з, К.Е. Хэс, Д.Л. Гриффис, Б. Потер, М.А. Тара (Reiss RA, Haas CE, Griffis DL, Porter B, Tara MA). "Точечный или лабораторный мониторинг пациентов, получающих различные антикоагулянтные терапии". Журнал "Фармакотерапия" 2002;22(6):677-85.

[8] В.К. Виллиамз, А.Б. Гриффис (Williams VK, Griffiths AB). "Приемлемость CoaguChek S и CoaguChek XS позволила получить международные нормализованные отношения к лабораторному стандарту в педиатрической практике". Журнал "Патология" 2007; 39(6):575-9.

Перевод выполнила переводчик Касумова Флора Сейфаддиновна, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация

Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика **Касумовой Флоры Сейфаддиновны**.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № *7-2152*

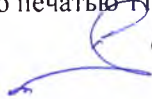
Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.

Д.Т. Леонова



Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью (одиннадцать) листов.
Нотариус Д.Т. Леонова



A Clinical Evaluation of Routine Blood Sampling Practices in Patients With Diabetes: Impact on Fingerstick Blood Volume and Pain

Journal of Diabetes Science and Technology
2014, Vol. 8(4) 691–698
© 2014 Diabetes Technology Society
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1932296814533172
dst.sagepub.com


Mike Grady, PhD¹, Mitchel Pineau, PhD², Mary Kate Pynes, BS, CCRP²,
Laurence B. Katz, PhD³, and Barry Ginsberg, MD⁴

Abstract

Background: There is a perception that patients with diabetes struggle to produce sufficient blood to fill glucose test strips, including strips with 1- μ L fill requirements. The purpose of this study was to determine the volume of blood expressed when these patients perform routine fingersticks using their own lancing device and sampling technique and to evaluate the relationship between blood volume and pain.

Methods: Sixty-four patients (type 1 or type 2 diabetes) performed 8 fingersticks using their own lancing device and preferred depth setting and lancing technique. Eight different commercially available lancing systems were used (8 patients/system). Blood volume and perceived pain were recorded after each fingerstick.

Results: The mean blood volume across all patients was 3.1 μ L (512 fingersticks), with 97% of patients expressing a mean of ≥ 1.0 μ L of blood. There was no correlation between pain response and the volume of blood expressed. Nearly all patients agreed that they could easily and comfortably obtain a 1- μ L blood sample, and most patients actually preferred a larger drop size to ease sampling and avoid wasting strips.

Conclusion: These results provide evidence across 8 lancing systems that challenge the current perceptions that patients with diabetes struggle to produce sufficient blood samples to fill most test strips, including those with 1- μ L fill requirements, and that obtaining larger volumes of blood is more painful. These results are consistent with the previous literature suggesting that patients derive no real benefits from very low strip volumes and generally prefer a blood drop size that enables them to confidently fill their test strip.

Keywords

blood volume, pain, diabetes, lancing, self-monitoring of blood glucose

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) using a finger or alternate blood sampling sites to obtain blood provides important information regarding glycemic control for patients with diabetes, and current guidelines recommend appropriate testing for such patients.¹ Furthermore, a recent publication² described a strong association between higher SMBG frequency and lower hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) levels, highlighting the need for patients to perform fingersticks and reinforcing the need for more data on blood sampling given its critical role in SMBG. A recent review by Heinemann and Boecker³ summarized lancing technologies and provided insight into fingerstick blood sampling. The authors posed the question “What size blood drop do we need?” and suggested that handling blood volumes of less than 1 to 2 μ L on a routine basis is impractical for most users because of impaired vision and dexterity. Furthermore, the authors suggested that because of the small diameter of a blood drop that

is less than 1 to 2 μ L, there is a potential for misalignment when trying to fill a strip, resulting in smearing of the sample and perhaps the wasting of strips. The authors concluded that patients do not really benefit from the advertised “low volume strip” claims of manufacturers. Despite the practical concerns raised by this review article on handling smaller blood drops, there remains a widespread perception that many patients struggle to produce blood drops ≥ 1 μ L in

¹LifeScan Scotland Ltd, Inverness, UK

²FACET Technologies Inc, Atlanta, GA, USA

³LifeScan Inc, Wayne, PA, USA

⁴Diabetes Technology Consultants, Wyckoff, NJ, USA

Corresponding Author:

Mike Grady, PhD, LifeScan Scotland Ltd, Beechwood Park North, Inverness, IV2 3ED, UK.
Email: mgrady@its.jnj.com



Roche Diabetes Care GmbH
Sandhofer Strasse 118
68205 Mannheim

Table 1. Lancing Devices and Lancet Gauges.

Lancing group	No. of patients	Manufacturer	Lancing device	Lancet gauge	Depth setting
1	8	Menarini	Glucoject Dual S	30	0-6
2	8	Roche	Accu-Chek FastClix	30	0.5-5.5
3	8	Roche	Accu-Chek Multiclix	30	0.5-5.5
4	8	Bayer	Microlet 2	28	1-5
5	8	Abbott	EasyTouch	28	1-8
6	8	Abbott	FreeStyle Flash	28	1-4
7	8	LifeScan	OneTouch Delica	30	1-7
8	8	ReliOn	ReliOn Lancer	30	1-5

volume. This perception may be especially prevalent with respect to patients who are accustomed to using test strips that specify low blood volume requirements (0.3 or 0.6 μL). It is postulated that such patients might routinely express smaller blood volumes because they are aware that their strip requires less than 1 μL of blood.

To explore these perceptions and characterize the actual blood volume expressed, we specifically recruited patients (56 of 64) currently using glucose test strips that require only 0.3 or 0.6 μL of blood. In addition, to explore the impact of the lancing device, we recruited patients using a wide range of current lancing devices. Another common perception is that generating larger blood volumes ($\geq 1 \mu\text{L}$) during fingersticks will cause more pain than generating smaller blood volumes. Therefore, the current study also evaluated if there is a relationship between the blood volume expressed after routine fingersticks and pain perceived by the patient.

Methods

This single-center, open, nonrandomized clinical study was intended to mimic the routine blood sampling practices of patients with diabetes. The study was approved by the relevant investigational review board, and all patients provided written informed consent before initiation of the study. Patients were 18 to 75 years old, had type 1 or type 2 diabetes, and performed SMBG at least twice per day for at least 6 months before the study. All patients used a currently marketed lancing system. Twenty-nine patients were currently using 1 of the 8 lancing systems included in the study. The remaining 35 patients were assigned a system to use at home for at least 1 week before returning for the second visit to ensure that they were proficient in using the lancing device and were deemed current users of the device.

The study was conducted over 2 visits at 1 center by FACET Technologies (Atlanta, GA, USA). During the first visit, patients consented to participate and were evaluated with the inclusion/exclusion criteria, and demographic information was collected. The second visit consisted of a maximum of 12 lancing events (per institutional review board approval) and completion of a survey. Patients brought their lancing device to visit 2 and used the same depth setting typically used at home to lance. In addition, they were instructed

to express capillary blood from their fingertips using the same technique that they typically use at home and consistent with their specific lancing device instructions. This minimized any bias that may have been introduced by dictating a lancing depth or prescribing a specific blood sampling technique. Eight different lancing devices (Table 1) were used with 8 different patients per device. Patients were asked to perform 8 separate lancing events using both sides of 2 fingers on each hand. The order and side of finger used were randomized across patients.

Once the blood droplet was formed on the patient's finger, the study nurse drew up the blood in either one or two 5- μL calibrated glass capillary tubes. The capillary tube was then placed on a 5- μL calibrated linear scale (with 0.1- μL increments), and the value was read by the study nurse and recorded. Up to a maximum of 10 μL of blood generated on the skin surface was collected for each patient by the study nurse. Any additional blood was not used to ensure that extreme blood collection values did not skew the data. Based on previous measurement system analyses, the standard deviation for this collection method is 0.15 μL , with an 8.28% blood collection variance. Lancing events that produced $< 0.3 \mu\text{L}$ were considered unsuccessful because patients in a home setting would need to relance to obtain sufficient blood to fill their test strip, and patients were instructed to relance up to 4 times (on each side of 2 different fingers) to achieve blood volumes $\geq 0.3 \mu\text{L}$. Following each lancing event, patients scored their perceived pain using the well-established Gracely pain scale from 0 to 20 points (Table 2).^{4,10}

Statistical Analyses

Statistics are mainly descriptive for blood volume means $\pm$ standard deviations and medians. Mean blood volumes were calculated for each patient, which were then used to determine the mean blood volume across all 64 patients. Blood volume proportions were examined using a success criterion of $\geq 1.0 \mu\text{L}$ mean blood volume across patients. To estimate the blood volume across all lancing systems and patients within lancing systems, an ANOVA test was used with a significance level of .05. Pain responses were correlated to the blood volume and depth setting using the Pearson correlation coefficient. Survey responses were described using proportions.

Table 2. Gracely Pain Scale.

Score	Description of pain
20	
19	
18	Extremely intense
17	Very intense
16	Intense
15	Strong
14	
13	Slightly intense
12	Barely strong
11	Moderate
10	
9	
8	Mild
7	Very mild
6	
5	Weak
4	Very weak
3	
2	
1	Faint
0	No pain sensation

Results

Patients

All 64 patients completed the study. Baseline characteristics are shown in Table 3. There were 37.5% of patients who had type 1 diabetes, and 62.5% had type 2 diabetes. The SMBG test frequency was at least twice per day in all patients, with 46.9% testing ≥ 3 times per day.

Characterization of Blood Volume

Sixty-four patients performed 512 fingersticks always using their own preferred depth setting. Descriptive statistics of patient blood volume are shown in Table 4. The mean blood volume across all 64 patients was 3.1 ± 2.1 μL . Repeat or second lancing events were required (per protocol) in 11 patients (88 lancing events) when the initial volume collected was less than 0.3 μL . The mean blood volume from these lancing events was 2.9 ± 2.4 μL . The mean blood volume collected from 53 patients who had first-time lancing events only (424 events) was 3.1 ± 2.0 μL . The median blood volume was 2.7 μL across all 64 patients. The median blood volume in patients who required a repeat lancing event was 2.3 μL (Table 4).

Patients performed at least 8 fingersticks randomized across 3 fingers on each hand and used either side of each finger, as required. There were 97% of patients (62/64) who expressed a mean of ≥ 1.0 μL of blood based on performing at least 8 individual fingersticks (Figure 1). The ANOVA test

Table 3. Patient Demographics (N = 64).

	n (%)
Sex	
Female	33 (51.5)
Male	31 (48.4)
Age, y	
21-30	9 (14.1)
31-40	6 (9.4)
41-50	16 (25.0)
51-60	19 (29.7)
61-70	10 (15.6)
≥ 71	4 (6.3)
Diabetes type	
Type 1	24 (37.5)
Type 2	40 (62.5)
Medication regimen	
Both insulin and oral	11 (17.2)
Insulin only	28 (43.8)
Oral only	19 (29.7)
Neither	6 (9.4)
Frequency of testing	
2 times daily	34 (53.1)
3 times daily	7 (10.9)
4 times daily	9 (14.1)
5 times daily	8 (12.5)
≥ 6 times daily	6 (9.4)
Callused fingers	
Yes	9 (14.1)
No	55 (85.9)

indicated that there was no significant contribution due to the lancing system on the individual (Figure 1) or mean blood volume ($F = 1.623$, $P = .15$) (Table 5). In addition to the mean blood volumes for each patient, individual blood volume data are shown for each of the 512 individual fingersticks across the 64 patients (Figure 2). Patients used their preferred lancing depth setting, which varied across devices and patients (data not shown). Although there is no direct match across the depth settings on the 8 different devices, and although we did not measure the actual penetration depth across the 8 devices used in the study, there was no statistically significant correlation between the depth setting used and blood volume expressed ($r = 0.135$, $P = .29$) (Figure 3).

Association of Blood Volume With Depth Setting and Pain Experienced

The mean pain score across all 512 lancing events was 3.96 on the Gracely pain scale (corresponding to "very weak pain") and ranged between 0 and 17 (Figure 4). There was no relationship between blood volume collected and the pain response ($r = -0.054$, $P = .67$), with less than 0.01% of the data variance attributed to this relationship (Figure 5). Similarly, there was no statistically significant correlation

Table 4. Summary of Patient Blood Volume Collection.

	All lancing events ^a	One lancing event ^b	Repeat lancing event ^c
No. of patients	64	53	11
No. of fingersticks	512	424	88
Blood volume, μL			
Mean $\pm$ standard deviation	3.1 ± 2.1	3.1 ± 2.0	2.9 ± 2.4
Median	2.7	2.7	2.3

Each patient performed a minimum of 8 fingersticks (lancing events). Eleven patients required second lancing attempts to express $\geq 0.3 \mu\text{L}$. Volume data were recorded only for the second fingerstick attempt in these patients.

^aThe mean blood volume per patient was used to calculate the mean and median blood volume across all 64 patients.

^bMean and median blood volume calculated using all 424 fingersticks.

^cMean and median blood volume calculated using all 88 fingersticks.

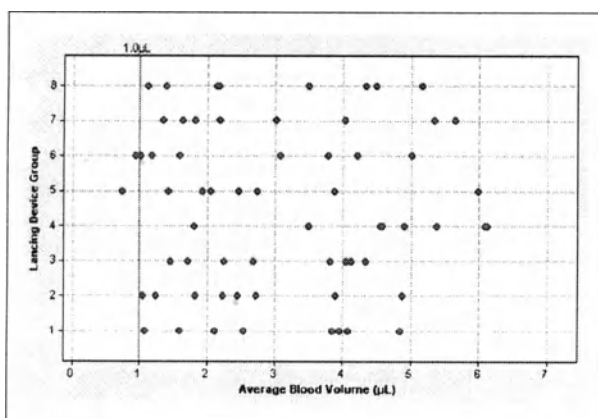


Figure 1. Mean fingerstick blood volume across all 64 patients versus lancing group (see Table 1 for lancing device groups). Each data point represents the mean of 8 fingersticks per patient for that lancing device. Some data points may be obscured by multiple, similar mean blood volumes for a particular lancing device.

($r = 0.164$, $P = .19$) between the depth setting and pain reported by the patient (Figure 6).

Patient Survey Feedback on Blood Sampling and Pain

To facilitate survey responses from patients, a visual chart was provided comparing blood volume in microliters to blood drop size before patients completed the survey (Figure 7). Table 6 shows that 97% of patients agreed that they could easily and comfortably obtain more than 1 μL of blood to fill a strip, and 97% also agreed that getting enough blood was both quick and easy to do. Moreover, 89% of patients agreed that getting enough blood to fill a 1- μL test strip was not painful. Also, 80% and 79% of patients, respectively, agreed that filling their strips using larger blood drops

Table 5. Blood Volumes Collected Across 8 Different Lancing Devices.

Lancing device group	n	Blood volume, mean $\pm$ standard deviation, μL
Glucoject Dual S	8	3.0 ± 1.4
Accu-Chek FastClix	8	2.5 ± 1.3
Accu-Chek Multiclix	8	3.0 ± 1.2
Microlet 2	8	4.6 ± 1.4
EasyTouch	8	2.7 ± 1.6
FreeStyle Flash	8	2.6 ± 1.6
OneTouch Delica	8	3.1 ± 1.7
ReliOn Lancer	8	3.0 ± 1.5

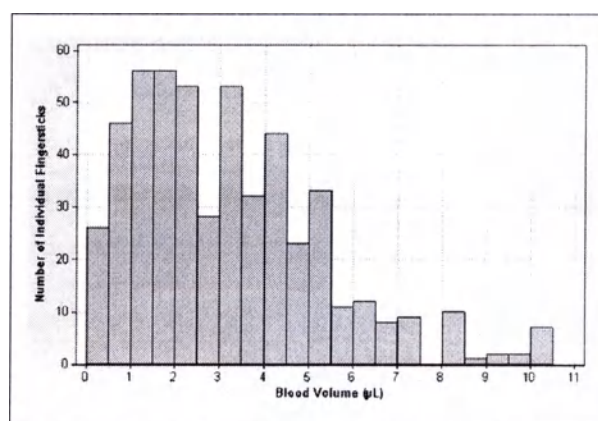


Figure 2. Individual fingerstick blood volume collected from 512 individual fingersticks (8 fingersticks per patient across 64 patients).

(>1 μL) helped them to avoid wasting strips or lancing twice. In addition, 77% responded that they actually preferred a larger blood drop to ensure that they did not waste a strip.

Safety

No unanticipated device-related adverse effects were reported.

Discussion

The primary objective of the study was to explore preconceived perceptions regarding the expressed blood volume in patients performing fingersticks during SMBG. The study demonstrated that the mean blood volume collected across 64 patients was 3.1 μL . This blood volume is 3 times the volume requirement for a 1.0- μL test strip and highlights a large discrepancy between the stated blood volume requirements of test strips and the actual sampling behavior of patients currently using the latest "low blood volume" (0.3 or 0.6 μL) glucose monitoring systems. It is worth

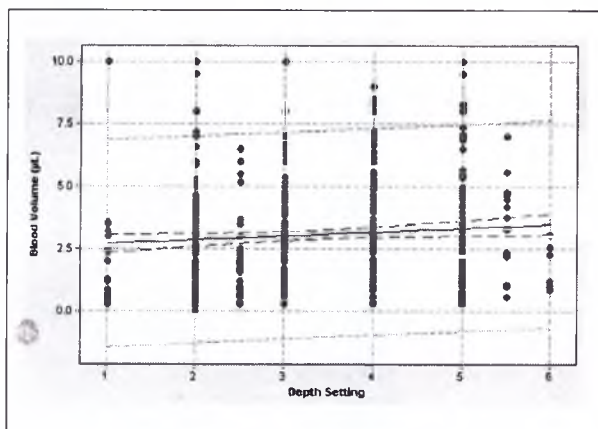


Figure 3. Relationship between expressed blood volume and lancing device's depth setting. Each data point represents 1 of 512 fingersticks performed in 64 patients using 8 different lancing systems. Some data points may be obscured by multiple similar blood volumes at a particular depth setting. There is no significant relationship between blood volume and depth setting ($r = 0.135$, $P = .29$).

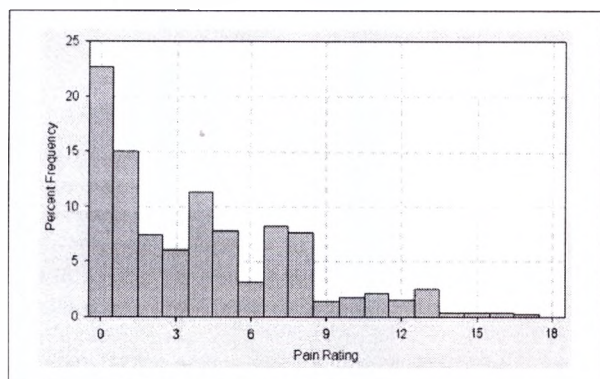


Figure 4. Distribution of pain scores. Frequency (%) of pain score responses after 512 fingersticks by 64 patients (8 fingersticks per patient) using the Gracely pain scale. Median pain rating = 3; mean pain rating = 3.96.

noting that by having patients use multiple sampling sites (rather than simply preferred fingers on a particular hand), we may have actually underestimated the volumes expressed in that some patients may have struggled to obtain a blood sample from less familiar sites or sites that they would have ordinarily avoided because of handling or skin issues. Even with these limitations, the mean blood volume collected across patients was significantly higher than what might have been predicted in this population. In addition, 97% of the patients were able to produce on average at least 1.0 μL of blood. The reason for asking patients to perform multiple fingersticks was to achieve greater consistency in the data by offsetting slight changes in technique across each hand and different fingers, including

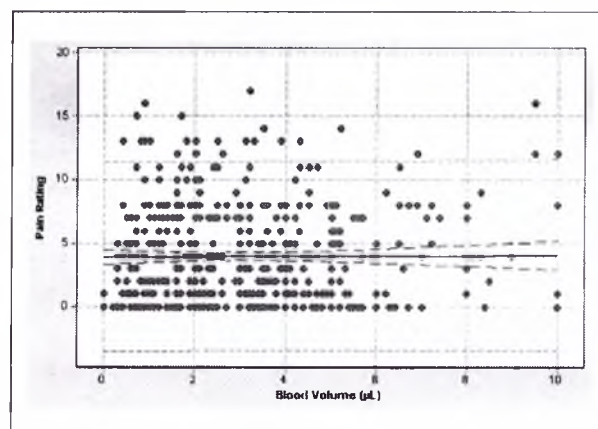


Figure 5. Relationship between pain, as measured by the Gracely pain scale, and blood volume expressed during 512 fingersticks by 64 patients. Each data point represents a single fingerstick. Some data points may be obscured by multiple similar pain ratings at a particular blood volume. There is no significant relationship between pain rating and blood volume ($r = -0.054$, $P = .67$).

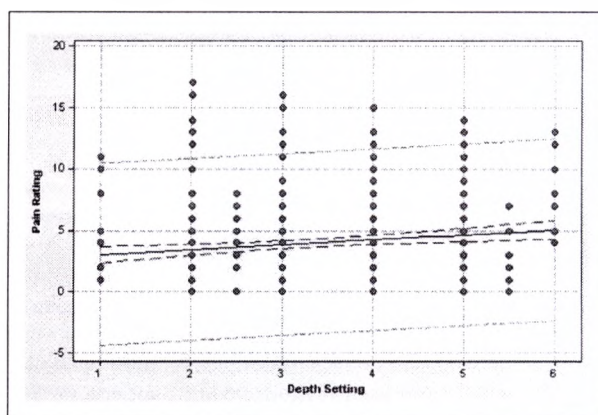


Figure 6. Relationship between pain, as measured by the Gracely pain scale, and lancing device's depth setting during 512 fingersticks in 64 patients. Each data point represents a single fingerstick. Some data points may be obscured by multiple similar pain ratings at a particular depth setting. There is no significant relationship between pain rating and depth setting ($r = 0.164$, $P = .19$).

site-to-site differences in skin conditions that in practice could impact blood sampling. The wide range of blood volumes observed within individual patients reflects the fact that blood sampling across finger sites is inherently variable. It also supports the view that patients may develop preferences for which fingers to lance based on how successful that site is for providing a sample or simply for device-handling reasons. In practice, patients are encouraged to rotate which fingers are lanced to ensure that skin condition, pain, or even cosmetic impacts of lancing are

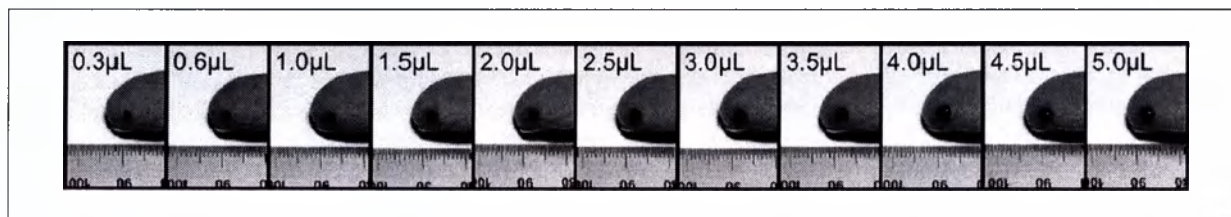


Figure 7. Comparison chart of blood volume (μL) compared to a visual chart of the same blood drop size shown to patients before responding to the survey of blood sampling practices.

Table 6. Survey of Blood Sampling Practices.

Survey statement	Agree or strongly agree, %
I can easily get more than 1 μL of blood to fill a strip.	97
I can comfortably get more than 1 μL of blood to fill a strip.	97
Getting enough blood to fill a 1- μL strip is quick and easy to do.	97
Getting more than 1 μL of blood from my skin is quick and easy to do.	94
I rarely or never have trouble getting more than 1 μL of blood from my skin.	92
Getting enough blood to fill a 1- μL strip is not painful.	89
Filling my strip using larger blood drops (more than 1 μL) helps me avoid lancing twice.	80
Filling my strip using larger blood drops (more than 1 μL) helps me avoid wasting strips.	79
I prefer a larger blood drop (more than 1 μL) to ensure I don't waste a strip.	77

Sixty-four patients responded to a 5-point scale for each survey statement: strongly agree, agree, neither agree nor disagree, disagree, or strongly disagree.

minimized, although to our knowledge, there is no evidence on how frequently finger sites are actually rotated.

It is important to note that it was not the intent of this study to compare differences between individual lancing devices with respect to blood volume collection because it is assumed that all current lancing devices perform well in the hands of practiced users. Furthermore, there are numerous factors that affect sampling that are not associated with the initial lancing event per se or the device itself, such as the postlancing technique (eg, pressure applied) used to express the blood sample from the skin.^{3,11-13} This study did not seek to control these factors.

Numerous studies have shown that within a patient, steadily increasing the depth settings results in higher expressed blood volumes.¹⁴⁻¹⁹ However, the current study did not attempt to confirm or refute these findings because such studies often prescribe a specific technique to express blood after lancing, which tends to mask variation in blood expression, regardless of the depth setting. The design of the current study simply allowed patients to use their accustomed depth setting and technique while evaluating the resulting expressed blood volume. We found that there was no correlation between the chosen depth setting and expressed blood volume or pain, with the caveat that the depth setting scales were not identical across lancing systems utilized. Although fingerstick blood volume is influenced by the depth setting, patients generally use other techniques (eg, mild pressure) to produce a blood drop size

that they feel comfortable handling when filling strips, regardless of the stated blood volume requirement of the strip. Given the elasticity of the skin, the minor and transient nature of the wound, and the natural tendency of skin to immediately close after lancing, it is challenging to achieve a blood drop on the skin (regardless of depth) without some postlancing technique to encourage blood to the surface.¹⁹⁻²²

Following each lancing event, each patient scored his or her perceived pain using the Gracely pain scale. The results indicated that there was no direct relationship between the blood volume collected and pain, with less than 0.01% of the data variance attributed to this relationship. Fruhstorfer et al¹⁶ also noted this lack of relationship between blood volume and pain and concluded that although there is a clear dependency of both puncture pain and blood volume on penetration depth, there is no direct interrelationship between pain and blood volume. Despite this evidence, there remains a perception that expressing a larger blood sample creates more pain for the user, an assumption based perhaps on a belief that the depth setting must be increased to achieve more blood. However, this argument fails to recognize that lancing itself and sample generation, although linked, are in fact unique events, each contributing to the overall blood drop size. In fact, the wide range of blood volumes obtained within patients (at the same depth settings) demonstrates how much site-to-site differences and personal postlancing techniques (eg, pressure application) strongly influence the blood volume expressed. Furthermore,

although manufacturers focus on strip volume requirements in microliters, patients tend to use a blood drop size that they can actually see, handle, and manipulate to fill their strip. Although it has been widely reported that there is a correlation between increasing depth setting and pain experienced within individual patients,¹⁴⁻¹⁹ we did not observe a correlation between these 2 variables when depth setting and pain were analyzed across patients. This points strongly to the influence of other factors in pain perception across patients other than the depth setting, such as individual sensitivity to pain, skin thickness variations, specific lancing site variations, lancing mechanism specifications (speed, trajectory, and vibration), noise of the lancing mechanism, and lancet gauge and geometry.^{3,23-25} It is likely that multiple factors combine to influence an individual's overall experience and response to pain. When the contribution of a single factor (such as depth) is analyzed across patients, the correlation is not as strong as it might have been had the study design required individual patients to perform multiple fingersticks at steadily increasing depth settings. In studies using systematic designs of this nature, a stronger correlation between an individual's lancing depth and pain experienced has been reported.¹⁴

Finally, another key influence on pain perception (in a home setting) is the common practice of patients using lancets more than once perhaps because of a lack of time, inconvenience of changing lancets, or simply an attempt to economize. This practice results in progressive dulling of the lancing blade over time and is thought to have a major influence on the pain experienced. Although a systematic clinical study to evaluate pain associated with reusing lancets cannot be performed because of ethical considerations, a survey of patients indicated that over 65% use the same lancet at least 5 times, with only 10% changing lancets after every test.^{3,26}

In addition to the quantitative measurements in this study, qualitative data were obtained to determine the personal views of patients regarding blood sampling. The vast majority (97%) of patients in this study agreed that they could easily and comfortably obtain more than 1 μL of blood to fill a strip and that getting enough blood was both quick and easy to do. This response is not entirely surprising given that the mean blood volume collected across all 64 patients was 3.1 μL and that 97% of the patients achieved a mean of ≥ 1 μL of blood. In terms of pain experienced, 89% of patients agreed that getting enough blood to fill a 1- μL test strip was not painful. Again, this is not surprising given that the mean pain score across all 512 fingersticks was only 3.96 (on a 0- to 20-point scale), which equated to a very weak pain sensation. Furthermore, our data indicate that there is no correlation between pain and the amount of blood collected. This result runs counter to the perceptions of some patients and perhaps certain health care professionals.

In a recent lancing review article, Heinemann and Boecker³ questioned the value of low volume strips (< 1 μL)

in terms of how impractical it is for patients to reliably fill strips using such a small blood drop. The patients in our study tended to agree with this concern, as 80% and 79%, respectively, agreed that filling their strips using larger blood drops (> 1 μL) helped them to avoid wasting strips or lancing twice. Moreover, 77% stated that they actually preferred a larger blood drop to ensure that they did not waste a strip.

Conclusion

These results provide evidence across 8 lancing systems that challenge the current perceptions that patients with diabetes struggle to produce sufficient blood samples to fill most test strips, including those with 1- μL fill requirements, and that obtaining larger volumes of blood is more painful. These results are consistent with the previous literature suggesting that patients derive no real benefits from very low strip volumes and generally prefer a blood drop size that enables them to confidently fill their test strip.

Abbreviations

HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; SMBG, self-monitoring of blood glucose.

Acknowledgments

The authors thank Mary Ann Kinard for her review and input to the article and Stephen Popielarski for review of the protocol and support of the study.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: M.G. is an employee of LifeScan Scotland Ltd. L.B.K. is an employee of LifeScan Inc. B.G. is a consultant to FACET Technologies Inc. M.P. and M.K.P. are each employees of FACET Technologies Inc.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was funded by LifeScan Inc.

References

1. American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:S16-S18 (Suppl 1).
2. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A_{1c} levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009-2014.
3. Heinemann L, Boecker D. Lancing: quo vadis? *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):966-981.
4. Harkins W. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*. 1994;65:217-226.

5. Gracely RH. Psychophysical assessment of human pain. In: Bonica JJ, Liebeskind JC, Albe-Fessard D, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol 3. New York: Raven Press; 1979:805-824.
6. Gracely RH, Kwilosz DM. The descriptor differential scale: applying psychological principles to clinical pain assessment. *Pain*. 1988;35:279-288.
7. Gracely RH, Naliboff BD. Measurement of pain sensation. In: Kruger L, ed. *Pain and Touch*. New York: Academic Press; 1996:243-313.
8. Gracely RH, McGrath P, Dubner R. Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain*. 1978;5:5-18.
9. Gracely RH. Measuring pain in the clinic. *Anesth Prog*. 1990;34:88-92.
10. Oliveria A, Teixeira N. Multidimensional quantitative semantics of pain: a nomothetic-idiographic approach through functional measurement. *Teorie & Modelli*, n.s., XII, 1-2, 2007 (155-166). Bologna, Pitagora Press.
11. Heinemann L. Finger pricking and pain: a never ending story. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(5):919-921.
12. Le Floch JP, Bauduceau B, Levy M, Mosnier-Pudar H, Sachon C, Kakou B. Self-monitoring of blood glucose, cutaneous finger injury, and sensory loss in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2008;31(10):e73.
13. Klein SL, Heisler M, Piette JD, Makki F, Kerr EA. The effect of chronic pain on diabetes patients' self-management. *Diabetes Care*. 2005;28:65-70.
14. Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T. Capillary blood volume and pain intensity depend on lancet penetration. *Diabetes Care*. 2000;23(4):562-563.
15. Fruhstorfer H. Capillary blood sampling: the pain of single-use lancet devices. *Eur J Pain*. 2000;4(3):301-305.
16. Fruhstorfer H, Müller T, Scheer E. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 2: relation between penetration depth and puncture pain. *Pract Diabetes Int*. 1995;12(4):184-185.
17. Fruhstorfer H, Lange H. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 3: pricking the finger can be less painful. *Pract Diabetes Int*. 1995;12(6):253-254.
18. Fruhstorfer H, Selzer K, Selbman O. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 4: comparison of lancets for automatic lancing devices. *Pract Diabetes Int*. 1996;13(2):58-60.
19. Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T. Capillary blood sampling: relation between lancet diameter, lancing pain and blood volume. *Eur J Pain*. 1999;3(3):283-286.
20. Kocher S, Tshiananga JK, Koubek R. Comparison of lancing devices for self-monitoring of blood glucose regarding lancing pain. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(5):1136-1143.
21. Lekarczyk J, Ghiloni S. Analysis of the comparison of lancing devices for self-monitoring of blood glucose regarding lancing pain. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(5):1144-1145.
22. Pacaud D, Lemay J, Buithieu M, Yale J. Blood volumes and pain following capillary punctures in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1592-1594.
23. Fruhstorfer H, Abel U, Garthe CD, Knüttel A. Thickness of the stratum corneum of the volar fingertips. *Clin Anat*. 2000;13(6):429-433.
24. Warunek D, Stankovic AK. Evaluation of lancets for pain perception and capillary blood volume for glucose monitoring. *Clin Lab Sci*. 2008;21(4):215-218.
25. Peel E, Douglas M, Lawton J. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *BMJ*. 2007;335:493-499.
26. Koschinsky T. Blood glucose self-monitoring report 2006 reveals deficits in knowledge and action. *Diabetes Stoffwechsel Herz*. 2007;16:185-192.

Клиническая оценка методов рутинного забора пробы крови у пациентов с сахарным диабетом: Влияние прокола пальца на объем крови и боль

"Журнал диабетической науки и технологий"
2014, Том. 8(4) 691-698
© 2014 Ассоциация диабетических технологий
Перепечатки и разрешения:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1932296814533172
dst.sagepub.com
[Логотип] "СЕЙДЖ" (SAGE)

Майк Грейди (Mike Grady), Доктор фармацевтических наук¹, Майкл Пино (Mitchel Pineau), Доктор фармацевтических наук², Мэри Кейт Пинес (Mary Kate Pynes), Бакалавр хирургии, Сертифицированный специалист в области клинических исследований², Лоуренс Б. Катс (Laurence B. Katz), Доктор фармацевтических наук³ и Барри Гинсберг (Barry Ginsberg), Дипломированный врач⁴

Краткий обзор

Вводная информация: Существует мнение, что пациенты с диабетом борются за получение достаточного количества крови для заполнения тест-полосок для определения уровня глюкозы, в том числе полосок с требованиями заполнения 1 мкл. Цель этого исследования состояла в том, чтобы определить объем крови, выделяемый, когда эти пациенты выполняют обычные проколы пальца, используя их собственное устройство для прокалывания и технику забора проб, и оценить взаимосвязь между объемом крови и болью.

Методы: Шестидесять четыре пациента (сахарный диабет 1-го или 2-го типа) выполняли 8 проколов пальцев, используя собственное ланцетное устройство, предпочтительную установку глубины и методику прокалывания. Использовались восемь различных коммерчески доступных систем прокалывания (8 пациентов/систему). Объем крови и воспринимаемая боль регистрировались после каждого прокола пальца.

Результаты: Средний объем крови у всех пациентов составил 3.1 мкл (512 проколов пальцев), при этом 97 % пациентов имели среднее значение ≥ 1.0 мкл крови. Не было корреляции между болевой реакцией и объемом выделенной крови. Почти все пациенты согласились, что они могут легко и комфортно получить 1 мкл образца крови, и большинство пациентов фактически предпочли больший размер капли, чтобы облегчить забор пробы и избежать потери полосок.

Вывод: Эти результаты представляют доказательства среди 8 ланцетных систем, которые бросают вызов нынешним представлениям о том, что пациенты с диабетом борются за получение достаточного количества образцов крови для заполнения большинства тест-полосок, в том числе с заполнением 1 мкл, и что получение больших объемов крови является более болезненным. Эти результаты согласуются с предыдущей литературой, предполагающей, что пациенты не получают реальных преимуществ от полосок с очень маленьким объемом, обычно предпочитают размер капли крови, который позволяет им уверенно заполнять свою тест-полоску.

Ключевые слова

объем крови, боль, диабет, прокалывание, самоконтроль уровня глюкозы в крови

Самоконтроль уровня глюкозы в крови (SMBG) с использованием пальцев или альтернативных участков забора крови для получения крови, обеспечивает важную для гликемического контроля информацию для пациентов с диабетом, и существующие руководства рекомендуют соответствующее тестирование для таких пациентов.¹ Кроме того, в недавней публикации² описана сильная связь между более высокой частотой SMBG и низкими уровнями гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}), подчеркивая необходимость для пациентов выполнять проколы пальца, и усиливая потребность в большем количестве данных о заборе проб крови, учитывая его важную роль в SMBG. Недавний обзор Хейнемэн и Боекер (Heinemann и Bockker)³ обобщил технологии прокалывания и дал представление о заборе крови из пальца. Авторы поставили вопрос «Какого размера капля крови нам нужна?» и предположили, что обработка объемов крови менее 1 - 2 мкл на регулярной основе непрактична для большинства пользователей из-за нарушенного зрения и ловкости. Кроме того, авторы предположили, что из-за малого диаметра капли крови, которая меньше 1 - 2 мкл, существует вероятность рассогласованности при попытке заполнить полоску, что приводит к размазыванию образца и, возможно, к порче полосок.

Авторы пришли к выводу, что пациенты действительно не пользуются заявленными претензиями производителей о "низком объеме полосок". Несмотря на практические проблемы, поднятые этой обзорной статьей об обработке меньших капель крови, остается широко распространенным мнение о том, что многие пациенты борются за образование объема капель крови ≥ 1 мкл.

¹"ЛайфСкан Скотланд Лтд." (LifeScan Scotland Ltd), Инвернесс, Великобритания

²ФАСЕТ Технолоджис Инк." (FACET Technologies Inc), Атланта, Джорджия, США

³"ЛайфСкан Инк." (LifeScan Inc), Уэйн, Пенсильвания, США

⁴"Консультанты по технологии диабета" (Diabetes Technology Consultants), Вайкофф, Нью-Джерси, США

Ответственный автор:

Майк Грейди (Mike Grady), Доктор фармацевтических наук, "ЛайфСкан Скотланд Инк." (LifeScan Scotland Ltd), Бичвуд Парк Норт, Инвернесс, IV2 3ED, Великобритания (Beechwood Park North, Inverness, IV2 3ED, UK). Email: mgrady@its.ini.com

Таблица 1. Ланцетное устройство и калибры ланцета.

Группа ланцета	Кол-во пациентов	Производитель	Автоматический ланцет	Калибр ланцета	Настройка глубины
1	8	"Менарини" (Menarini)	Glucosject Dual S	30	0-6
2	8	"Рош" (Roche)	Accu-Chek FastClix	30	0.5-5.5
3	8	"Рош" (Roche)	Accu-Chek Multiclix	30	0.5-5.5
4	8	"Байер" (Bayer)	Microlet 2	28	1-5
5	8	"Эббот" (Abbott)	EasyTouch	28	1-8
6	8	"Эббот" (Abbott)	FreeStyle Flash	28	1-4
7	8	"ЛайфСкан" (LifeScan)	OneTouch Delica	30	1-7
8	8	"РилайОн" (ReliOn)	ReliOn Lancer	30	1-5

Это понимание может быть особенно распространено в отношении пациентов, которые привыкли использовать тест-полоски, которые указывают на необходимый низкий объем крови (0.3 или 0.6 мкл). Предполагается, что такие пациенты могут регулярно выдавливать меньшие объемы крови, потому что они знают, что их полоска требует менее 1 мкл крови.

Чтобы исследовать эти мнения и охарактеризовать фактический объем крови, мы специально набирали пациентов (56 из 64), которые в настоящее время используют тест-полоски для определения уровня глюкозы, которые требуют только 0.3 или 0.6 мкл крови. Кроме того, для изучения влияния скарификатора мы набирали пациентов, использующих широкий спектр современных автоматических ланцетов. Другим распространенным мнением является то, что генерирование больших объемов крови (≥ 1 мкл) во время прокола пальца будет вызывать большую боль, чем при меньших объемах крови. Таким образом, текущее исследование также оценивает, существует ли связь между объемом крови, выделенным после обычных проколов крови и болью, воспринимаемой пациентом.

Методы

Это одно-центровое, открытое, нерандомизированное клиническое исследование предназначалось для имитации обычных методов забора проб крови пациентов с диабетом. Исследование было одобрено соответствующим Наблюдательным советом, и все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании до начала исследования. Пациенты были в возрасте от 18 до 75 лет, имели диабет 1 типа или 2 типа и выполняли SMBG не реже двух раз в день не менее чем за 6 месяцев до исследования. Все пациенты использовали имеющиеся в продаже автоматические ланцеты. Двадцать девять пациентов в настоящее время используют 1 из 8 систем прокалывания, включенных в исследование. Остальным 35 пациентам была назначена система для использования дома, в течение по крайней мере 1 недели, до второго посещения, чтобы убедиться, что они хорошо владеют устройством прокалывания и считаются текущими пользователями устройства.

Исследование было проведено за 2 посещения в 1 центре компанией FACET Technologies (Атланта, Джорджия, США). Во время первого визита пациенты согласились принять участие, были оценены с помощью критериев включения/исключения, и была собрана демографическая информация. Второе посещение состояло из максимум 12 событий, связанных с ланцетами (на утверждение Наблюдательного совета) и завершения обследования. Пациенты приносили свои ланцетные устройства во 2 посещение и использовали ту же настройку глубины, которая обычно использовалась дома для прокола. Кроме того, им было предписано выдавить капиллярную кровь с их пальцев, используя тот же метод, который они обычно используют у себя дома и согласованность с инструкциями конкретного устройства для прокалывания.

Это минимизировало любые отклонения, которые могли появиться из-за предписанной глубины прокалывания или назначенной конкретной методики взятия крови. Восемь различных устройств для прокалывания (Таблица 1) использовались 8 различными пациентами на одно устройство. Пациентов просили выполнить 8 отдельных проколов, используя обе стороны 2 пальцев на каждой руке. Порядок и часть используемого пальца были рандомизированы среди пациентов.

Как только капля крови была сформирована на пальце пациента, медсестра исследования собирала кровь в одну или две калиброванные стеклянные капиллярные трубки калибра 5 мкл. Затем капиллярную трубку помещали в калиброванную линейную шкалу с 5 мкл (с шагом 0.1 мкл), и значение медсестры считывали и записывали. До 10 мкл крови, образующейся на поверхности кожи, было собрано медсестрой у каждого пациента. Любая дополнительная кровь не использовалась для обеспечения того, что крайние показатели сбора крови не искажали данные. На основании предыдущих анализов системы измерения, стандартное отклонение для этого метода сбора составило 0.15 мкл, с дисперсией забора крови в 8.28 %. Случаи прокола, которые продуцировали < 0.3 мкл, считались безуспешными, потому что пациентам в домашней обстановке необходимо было получить достаточное количество крови, чтобы заполнить их тест-полоску, и пациентам было поручено до 4 проколов (с каждой стороны 2 разных пальцев), чтобы достичь объемов крови ≥ 0.3 мкл. После каждого прокола пациенты оценивали свою испытанную боль, используя хорошо установленную шкалу боли Грейсли (Gracely) от 0 до 20 баллов (Таблица 2).⁴⁻¹⁰

Статистический анализ

Статистика в основном описательная для средних объемов крови $\pm$ стандартные отклонения и медианы. Средние объемы крови рассчитывались для каждого пациента, которые затем использовались для определения среднего объема крови у всех 64 пациентов. Пропорции объема крови изучались с использованием критерия успеха ≥ 1.0 мкл среднего объема крови среди пациентов. Для оценки объема крови для всех ланцетных систем и пациентов в ланцетных системах использовали тест ANOVA с уровнем значимости 0.5. Болевые реакции коррелировались с объемом крови и настройкой глубины, используя коэффициент корреляции Пирсона. Результаты исследования были описаны с использованием пропорций.

Таблица 2. Шкала боли Gracely.

Оценка	Описание боли
20	
19	
18	Чрезвычайно интенсивная
17	Очень интенсивная
16	Интенсивная
15	Сильная
14	
13	Немного интенсивная
12	Почти сильная
11	Умеренная
10	
9	
8	Легкая
7	Очень легкая
6	
5	Слабая
4	Очень слабая
3	
2	
1	Едва ощутимая
0	Отсутствие болевого ощущения

Результаты

Пациенты

Все 64 пациента завершили исследование. Базовые характеристики приведены в Таблице 3. Было 37.5 % пациентов, у которых был диабет 1 типа, и у 62.5 % был диабет 2 типа. Частота теста SMBG была не менее двух раз в день у всех пациентов, причем 46.9 % - ≥ 3 раз в день.

Характеристика объема крови

Шестьдесят четыре пациента выполняли 512 проколов пальцев, всегда используя собственную установку глубины. Описательная статистика объема крови пациента показана в Таблице 4. Средний объем крови у всех 64 пациентов составил 3.1 ± 2.1 мкл. Повторные или вторые проколы требовались (по протоколу) у 11 пациентов (88 случаев прокола), когда первоначальный объем был меньше 0.3 мкл. Средний объем крови у этих случаев проколов составил 2.9 ± 2.4 мкл. Средний объем крови, собранный у 53 пациентов, у которых наблюдались только проколы с первого раза (424 случая), составлял 3.1 ± 2.0 мкл. Средний объем крови составил 2.7 мкл по всем 64 пациентам. Средний объем крови у пациентов, которым требовалось повторное прокалывание, составил 2.3 мкл (Таблица 4).

Пациенты выполняли, по меньшей мере, 8 проколов пальцев, рандомизированных среди 3 пальцев на каждой руке, и использовали обе стороны каждого пальца. 97 % пациентов (62/64), которые выдавали среднее значение ≥ 1.0 мкл крови, исходя из того, что выполняли не менее 8 проколов отдельных пальцев (Рисунок 1).

Таблица 3. Демография пациентов (N = 64).

	n (%)
Пол	
Женщины	33 (51.5)
Мужчины	31 (48.4)
Возраст, л	
21-30	9 (14.1)
31-40	6 (9.4)
41-50	16 (25.0)
51-60	19 (29.7)
61-70	10 (15.6)
≥ 71	4 (6.3)
Тип диабета	
1 типа	24 (37.5)
2 типа	40 (62.5)
Лекарственный режим	
Как инсулин, так и пероральный	11 (17.2)
Только инсулин	28 (43.8)
Только перорально	19 (29.7)
Ни то, ни другое	6 (9.4)
Частота тестирования	
2 раза в день	34 (53.1)
3 раза в день	7 (10.9)
4 раза в день	9 (14.1)
5 раз в день	8 (12.5)
≥ 6 раз в день	6 (9.4)
Мозолистые пальцы	
Да	9 (14.1)
Нет	55 (85.9)

Тест ANOVA показал, что не было значительного вклада системы прокалывания на индивидуум (Рисунок 1) или средний объем крови ($F = 1.623$, $P = 0.15$) (Таблица 5). В дополнение к средним объемам крови для каждого пациента индивидуальные данные об объеме крови показаны для каждого из 512 отдельных проколов пальцев у 64 пациентов (Рисунок 2). Пациенты использовали предпочтительную настройку глубины прокола, которая варьировалась между устройствами и пациентами (данные не показаны). Несмотря на отсутствие прямого соответствия параметров глубины для 8 различных устройств, и хотя мы не измеряли фактическую глубину проникновения всех 8 устройств, используемых в исследовании, статистически значимой корреляции между используемым значением глубины и объемом крови не было ($r = 0.135$, $P = 0.29$) (Рисунок 3).

Ассоциация объема крови с установкой глубины и испытываемой болью

Средний показатель боли по всем 512 случаям прокалывания составил 3.96 по шкале боли Gracely (соответствует "очень слабой боли") и варьировался от 0 до 17 (Рисунок 4). Связь между собранным объемом крови и болевым ответом отсутствовала ($r = -0.054$, $P = 0.67$), с менее 0.01 % дисперсии данных, отнесенных к этой взаимосвязи (Рисунок 5). Аналогично, не было статистически значимой корреляции

Таблица 4. Резюме сбора объема крови пациента.

	Все проколы ^a	Один прокол ^b	Повторный прокол ^c
Кол-во пациентов	64	53	11
Кол-во проколов пальцев	512	424	88
Объем крови, мкл			
Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	3.1 ± 2.1	3.1 ± 2.0	2.9 ± 2.4
Медиана	2.7	2.7	2.3

Каждый пациент выполнял как минимум 8 проколов пальцев (событие прокола).

Одиннадцати пациентам потребовались повторные попытки прокола чтобы выдавить ≥ 0.3 мкл. Данные объемов были записаны только для второй попытки прокола пальцев у этих пациентов.

^aСредний объем крови на пациента использовался для расчета среднего и медианного объема крови у всех 64 пациентов.

^bСредний и медианный объем крови, рассчитанный с использованием всех 424 проколов пальцев.

^cСредний и медианный объем крови, рассчитанный с использованием всех 88 проколов пальцев.

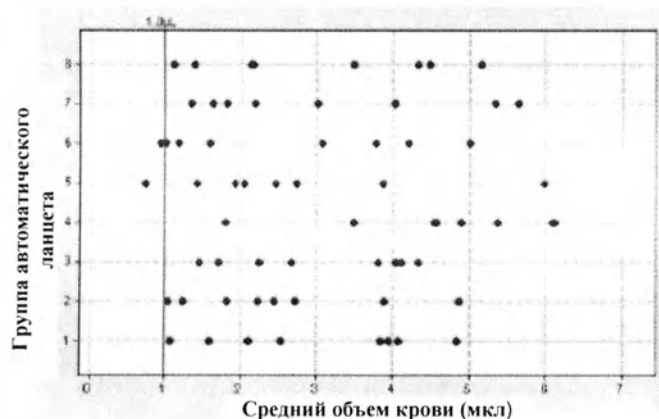


Рисунок 1. Средний объем крови прокола пальца по всем 64 пациентам в сравнении с группой ланцета (см. Таблицу 1 для групп ланцетных устройств).

Каждая точка данных представляет собой среднее из 8 проколов пальцев на пациента для этого прокалывающего устройства. Некоторые точки данных могут быть закрыты несколькими одинаковыми средними объемами крови для конкретного ланцетного устройства.

($r = 0.164$, $P = .19$) между установкой глубины и болью, сообщенной пациентом (Рисунок 6).

Отзывы пациентов исследования о заборе проб крови и боли

Для облегчения ответов пациентов обследования была предоставлена визуальная карта, сравнивающая объем крови в микролитрах с размером капли крови до того, как пациенты завершили исследование (Рисунок 7). Таблица 6 показывает, что 97 % пациентов согласны с тем, что они могут легко и комфортно получить более 1 мкл крови для заполнения полоски, а 97 % также согласились с тем, что получение достаточного количества крови было быстрым и легким. Более того, 89 % пациентов согласились с тем, что получение достаточного количества крови для заполнения тест-полоски в 1 мкл не было болезненным.

Кроме того, 80 % и 79 % пациентов, соответственно, согласились с тем, что заполнение их полосок с использованием больших капель крови (> 1 мкл) помогло им избежать порчи полосок или повторного прокалывания. Кроме того, 77 % ответили, что на самом деле они предпочитают большую каплю крови, чтобы не портить полоски.

Таблица 5. Объемы крови, собранные среди 8 разных ланцетных устройств.

Группа автоматического ланцета	n	Объем крови, среднее $\pm$ стандартное отклонение, мкл
Glucosject Dual S	8	3.0 ± 1.4
Accu-Chek FastClix	8	2.5 ± 1.3
Accu-Chek Multiclix	8	3.0 ± 1.2
Microlet 2	8	4.6 ± 1.4
EasyTouch	8	2.7 ± 1.6
FreeStyle Flash	8	2.6 ± 1.6
OneTouch Delica	8	3.1 ± 1.7
ReliOn Lancer	8	3.0 ± 1.5

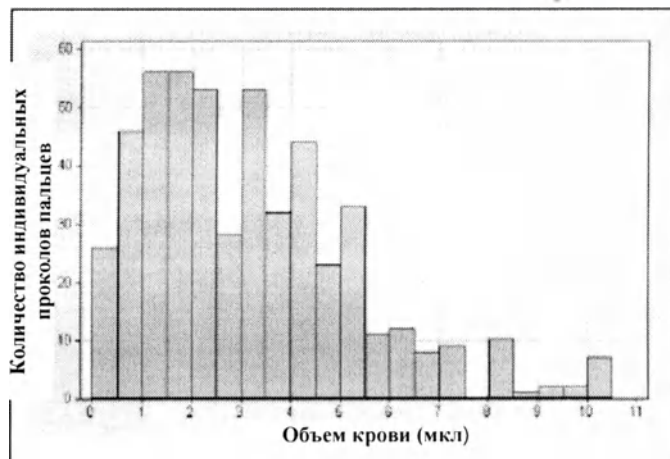


Рисунок 2. Индивидуальные объемы крови от прокола пальца, собранные в 512 отдельных проколах пальцев (8 пальцев на пациента на 64 пациента).

Безопасность

Не сообщалось о непредвиденных побочных эффектах, связанных с устройством.

Обсуждение

Основная цель исследования состояла в том, чтобы исследовать предвзятое мнение относительно выдавливаемого объема крови у пациентов, выполняющих проколы пальцев во время SMBG. Исследование показало, что средний объем крови, собранный у 64 пациентов, составил 3.1 мкл. Этот объем крови в 3 раза превышает объем, необходимый для тест-полоски 1.0 мкл, и выявляет большое несоответствие между заявленными требованиями к объему крови в тест-полосках и фактическим характером забора проб пациентов, которые в настоящее время используют последние системы мониторинга глюкозы с "низким объемом крови" (0.3 или 0.6 мкл).

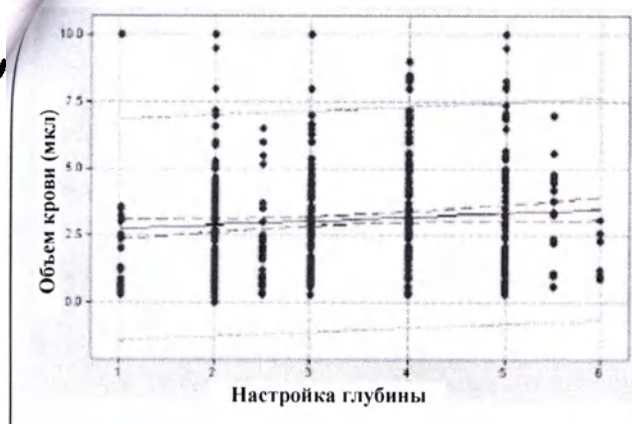


Рисунок 3. Связь между выделенным объемом крови и настройкой глубины прокалывания устройства. Каждая точка данных представляет 1 из 512 проколов пальцев, выполненных у 64 пациентов, использующих 8 различных ланцетных систем. Некоторые точки данных могут быть закрыты несколькими одинаковыми объемами крови при определенной настройке глубины. Нет существенной зависимости между объемом крови и настройкой глубины ($r = 0.135$, $P = 0.29$).

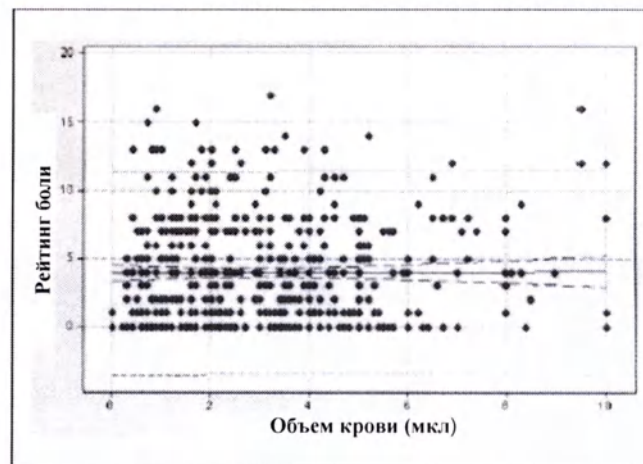


Рисунок 5. Связь между болями, измеренной по шкале боли Grasely, и объемом крови, выдавленным в 512 проколах пальцев 64 пациентами. Каждая точка данных представляет собой один прокол. Некоторые точки данных могут быть закрыты множеством одинаковых оценок боли в определенном объеме крови. Нет существенной зависимости между рейтингом боли и объемом крови ($r = -0.054$, $P = 0.67$).

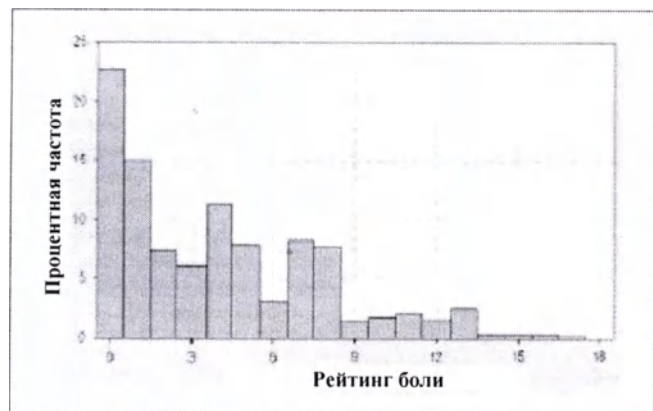


Рисунок 4. Распределение показателей боли. Частота (%) ответов на болевые ощущения после 512 проколов пальцев 64 пациентов (8 проколов пальцев на пациента) с использованием шкалы боли Grasely. Медиана рейтинга боли = 3; Средняя оценка боли = 3.96.

Стоит отметить, что если пациенты используют несколько мест забора проб (а не просто предпочтительные пальцы на конкретной руке), мы, возможно, действительно недооценили объемы, выраженные в том, что некоторые пациенты, вероятно, пытались получить образец крови с менее знакомых участков или участков, которые они обычно бы избегали из-за обработки или проблем с кожей. Даже при этих ограничениях средний объем крови, собранный среди пациентов, был значительно выше, чем можно было предсказать в этой популяции. Кроме того, 97 % пациентов смогли произвести в среднем по крайней мере 1.0 мл крови. Причина, по которой пациенты должны были выполнять несколько проколов пальцев, заключалась в том, чтобы добиться большей согласованности данных путем компенсации незначительных изменений в технике для каждой руки и разных пальцев, в том числе различий между участками кожи, что на практике может повлиять на забор крови.

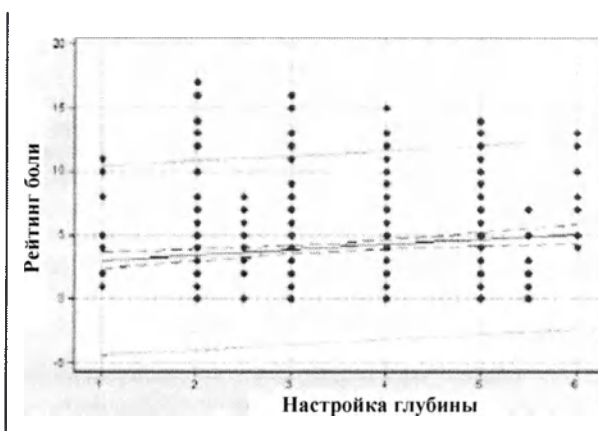


Рисунок 6. Связь между болью, измеренной по шкале боли Grasely, и настройкой глубины ланцетного устройства в 512 проколах пальцев 64 пациентов. Каждая точка данных представляет собой один прокол пальца. Некоторые точки данных могут быть закрыты несколькими одинаковыми показателями рейтинга боли при определенной настройке глубины. Нет существенной зависимости между рейтингом боли и настройкой глубины ($r = 0.164$, $P = 0.19$).

Широкий диапазон объемов крови, наблюдаемый у отдельных пациентов, отражает тот факт, что забор крови на участках пальцев по своей сути является переменным. Это также поддерживает мнение о том, что пациенты могут вырабатывать предпочтения, на которых пальцах осуществлять прокол, исходя из того, насколько успешным является этот участок для получения образца или простоты работы с устройством. На практике пациентам рекомендуется перемещать места на пальце, которые будут проколоты, для обеспечения минимизации состояния кожи, боли или даже косметических последствий прокалывания, хотя, насколько нам известно, нет фактических данных о том, как часто участки пальцев фактически меняются.

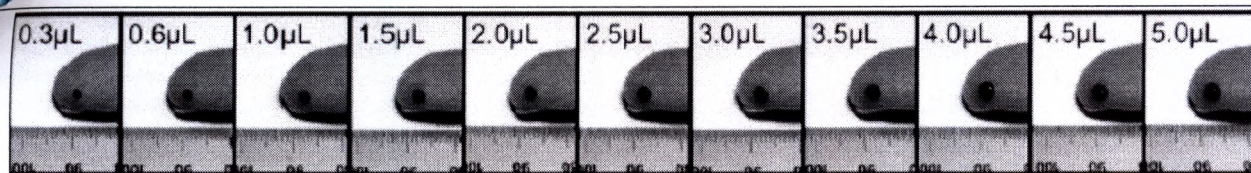


Рисунок 7. Сравнительная таблица объема крови (мкл) по сравнению с визуальной диаграммой того же размера капли крови, которая показана пациентам, до ответа на исследование методов забора проб крови.

Таблица 6. Исследование методов забора проб крови.

Заявление исследования	Согласен или полностью согласен, %
Я могу легко получить более 1 мкл крови для заполнения полоски.	97
Я могу комфортно получить более 1 мкл крови для заполнения полоски.	97
Получение достаточного количества крови для заполнения полоски 1 мкл легко и быстро сделать.	97
Получение более 1 мкл крови из моей кожи быстро и легко сделать.	94
Я редко или никогда не имею проблемы с получением более 1 мкл крови из моей кожи.	92
Получение достаточного количества крови для заполнения 1 мкл полоски не является болезненным.	89
Заполнение моей полоски с помощью больших капель крови (более 1 мкл) помогает избежать повторного прокалывания.	80
Заполнение моей полоски с помощью больших капель крови (более 1 мкл) помогает избежать порчи полоски.	79
Я предпочитаю большую каплю крови (более 1 мкл), чтобы гарантировать, что я не испорчу полоску.	77

Шестьдесят четыре пациента ответили на 5-балльную шкалу для каждого заявления исследования: полностью согласны, согласны, ни то, ни другое, не согласны или категорически не согласны.

Важно отметить, что целью настоящего исследования не было сравнение различий между отдельными ланцетными устройствами в отношении объема крови, потому что предполагается, что все текущие ланцетные устройства хорошо работают в руках практикующих пользователей. Кроме того, существует множество факторов, которые влияют на забор проб, которые не связаны с начальным событием прокола самим по себе или с устройством, такими, как техника после прокола (например, приложенное давление), используемая для выдавливания образца крови из кожи.^{3,11-13} Данное исследование не стремится контролировать эти факторы.

Многочисленные исследования показали, что внутри пациента, выраженное увеличение глубины приводит к увеличению выраженных объемов крови.¹⁴⁻¹⁹ Тем не менее, текущее исследование не пыталось подтвердить или опровергнуть эти результаты, поскольку такие исследования часто предписывают конкретную методику для экспресс-анализа крови после прокалывания, которая, как правило, маскирует вариации выделения крови независимо от настройки глубины. Конструкция данного исследования позволяет пациентам использовать привычные настройки глубины и технику, оценивая полученный выделенный объем крови. Мы обнаружили, что не было корреляции между выбранной настройкой глубины и выделенным объемом крови или болью, с оговоркой, что шкалы настройки глубины не идентичны в используемых ланцетных устройствах. Хотя объем крови из пальца зависит от настройки глубины, пациенты обычно используют другие методы (например, умеренное давление), чтобы получить размер капли крови, который они считают для себя удобным при заполнении полоски, независимо от заявленного требования объема крови для полоски.

Учитывая эластичность кожи, незначительную и временную природу раны и естественную склонность кожи к немедленному закрытию после прокалывания, сложно достичь капли крови на коже (независимо от глубины) без какой-либо методики пост-прокалывающего стимулирования крови на поверхность.¹⁹⁻²² После каждого события прокалывания каждый пациент оценивал его или ее воспринимаемую боль, используя шкалу боли Gracely. Результаты показали, что между собранным объемом крови и болью не было прямой связи, с менее 0.01 % дисперсии данных, относившихся к этой взаимосвязи. Фрахсторфер (Fruhstorfer) и др.¹⁶ также отметили отсутствие связи между объемом крови и болью и пришли к выводу, что, несмотря на четкую зависимость как боли от прокола, так и объема крови от глубины проникновения, нет прямой взаимосвязи между болью и объемом крови. Несмотря на эти данные, остается ощущение, что выделение большего образца крови создает больше боли для пользователя. предположение основано, возможно, на убеждении, что настройка глубины должна быть увеличена для достижения большего количества крови. Тем не менее, этот аргумент не может признать, что сам прокол и генерация образца, хотя и связаны, на самом деле являются уникальными событиями, каждый из которых вносит свой вклад в общий размер капли крови. На самом деле, широкий диапазон объемов крови, полученных в пределах пациентов (при тех же настройках глубины) показывает, как много различий зависит от места и метода личной техники после прокола (например, применение давления) сильно влияет на объем выдавленной крови. Более того, несмотря на то, что производители фокусируются на требованиях к объему полосок в микролитрах, пациенты обычно используют размер капли крови, который они могут видеть, обрабатывать и манипулировать, чтобы заполнить полоску.

я широко сообщалось, что существует корреляция между увеличением глубины прокола и болью, наблюдаемой у отдельных пациентов,¹⁴⁻¹⁹ мы не наблюдали корреляции между этими двумя переменными, когда анализировали настройку глубины и боли среди пациентов. Это свидетельствует о влиянии других факторов на восприятие боли среди пациентов, отличных от настройки глубины, таких как индивидуальная чувствительность к боли, вариации толщины кожи, специфические изменения участка прокола, технические характеристики механизма ланцета (скорость, траектория и вибрация), шумы механизма ланцета, калибр ланцета и геометрия.¹²⁻²⁵ Вероятно, что несколько факторов влияют на общий опыт человека и реакцию на боль. Когда вклад одного фактора (например, глубина) анализируется среди пациентов, корреляция не столь велика, как могла бы быть, если бы проект исследования требовал, чтобы отдельные пациенты выполняли несколько проколов пальцев при постоянном увеличении глубины. В исследованиях с использованием систематических конструкций такого характера сообщалось о более сильной корреляции между глубиной прокола и болью человека.¹⁴

Наконец, еще одно ключевое влияние на восприятие боли (в домашних условиях) - это обычная практика пациентов, использующих ланцеты более одного раза, возможно, из-за нехватки времени, неудобства смены ланцета или просто попытки сэкономить. Эта практика приводит к прогрессирующему притуплению прокалывающего лезвия с течением времени и, как полагают, оказывает существенное влияние на испытываемую боль. Хотя систематическое клиническое исследование для оценки боли, связанное с повторным использованием ланцета, не может быть выполнено из-за этических соображений, обследование пациентов показало, что более 65 % используют один и тот же ланцет не менее 5 раз, и только 10 % меняют ланцеты после каждого теста.^{3,26}

В дополнение к количественным измерениям в этом исследовании были получены качественные данные для определения личных взглядов пациентов на забор проб крови. Подавляющее большинство (97 %) пациентов в этом исследовании согласились с тем, что они могут легко и комфортно получить более 1 мкл крови для заполнения полоски, и что получение достаточного количества крови было быстрым и легким. Этот ответ не является совершенно неожиданным, учитывая, что средний объем крови, собранный среди всех 64 пациентов, составлял 3.1 мкл, и что 97 % пациентов достигли среднего уровня ≥ 1 мкл крови. Что касается болевого синдрома, 89 % пациентов согласились с тем, что получение достаточного количества крови для заполнения тест-полоски в 1 мкл не было болезненным. Опять же, это не удивительно, учитывая, что средний показатель боли во всех 512 проколах пальцев был только 3.96 (по шкале от 0 до 20 баллов), что приравнивалось к очень слабому болевому ощущению. Более того, наши данные свидетельствуют о том, что между болью и количеством крови нет корреляции. Этот результат идет вразрез с восприятием некоторых пациентов и, возможно, некоторых специалистов в области здравоохранения. В недавней просмотренной обзорной статье Хейнемэн и Бокер³ поставили под сомнение ценность полосок с низким объемом (< 1 мкл) в плане того, насколько нецелесообразно для пациентов надежно заполнять полоски, используя такую маленькую каплю крови. Пациенты в нашем исследовании склонны были согласиться с этой проблемой, так как 80 % и 79 %, соответственно, согласились, что заполнение их полосок с использованием больших капель крови (> 1 мкл) помогло им избежать траты полосок или повторного прокола. Более того, 77 % заявили, что на самом деле они предпочитают большую каплю крови, чтобы не портить полоски.

Вывод

Эти результаты свидетельствуют о том, что в 8 системах прокалывания, которые бросают вызов нынешним представлениям о том, что пациенты с диабетом борются за получение достаточного количества образцов крови для заполнения большинства тест-полосок, в том числе с заполнением 1 мкл, и что получение больших объемов крови является более болезненным. Эти результаты согласуются с предыдущей литературой, предполагающей, что пациенты не получают реальных преимуществ от очень маленьких объемов полосок и обычно предпочитают размер капли крови, который позволяет им уверенно заполнять свою тест-полоску.

Сокращения

HbA_{1c}, гемоглобин A_{1c}; SMBG, самоконтроль уровня глюкозы в крови.

Благодарность

Авторы благодарят Мэри Энн Кинард (Mary Ann Kinard), за ее обзор и вклад в статью, и Стивена Попеларского (Stephen Popielarski), за обзор протокола и поддержку исследования.

Декларация конфликта интересов

Автор(ы) заявили о следующих потенциальных конфликтах интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации этой статьи: М.Г. (M.G.) является сотрудником компании LifeScan Scotland Ltd. Л.Б.К. (L.B.K.) является сотрудником компании LifeScan Inc. Б.Г. (B.G.) является консультантом FACET Technologies Inc. М.Р. и М.К.П. (M.K.P.) является сотрудницей компании FACET Technologies Inc.

Финансирование

Автор(ы) раскрыли получение следующей финансовой поддержки научных исследований, авторства и/или публикации этой статьи: Это исследование было профинансировано LifeScan Inc.

Ссылки

1. Американская диабетическая ассоциация. "Официальное заявление: стандарты медицинской помощи при диабете". Журнал "Диабетический уход". 2013;36:S16-S18 (Прил. 1).
2. К.М. Миллер, Р.В. Бек, Р.М. Бергенстал (Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM), и др.; "T1D обмен клиническая сеть. Свидетельство сильной связи между частотой самоконтроля уровня глюкозы в крови и гемоглобина A в T1D обмене клинического реестра участников". Журнал "Диабетический уход". 2013; 36(7):2009-2014.
3. Л. Хейнемэн, Д. Бокер (Heinemann L, Boecker D). "Лэнсинг: кво-вадис". Журнал диабетической науки и технологий. 2011;5(4):966-981.
4. В. Харкинз (Harkins W). "Сравнение характеристик измерения боли механического визуального аналога и простых числовых оценочных шкал". Журнал "Боль". 1994;65:217-226.

1. Х. Грейсли (Gracely RH). "Психофизическая оценка боли человека". В: Д.Д. Боника, Д.К. Уebeskind, Д. Албе-Фезард (Bonica JJ, Uebeskind JC, Albe-Fessard D), изд. "Достижения в области исследования и терапии боли". Том 3. Нью Йорк: "Рейвен Пресс" (Raven Press); 1979:805-824.
6. Р.Х. Грейсли, Д.М. Квилос (Gracely RH, Kwilosz DM). "Дескриптор дифференциальной шкалы: применимые психологические принципы клинической оценки боли". Журнал "Боль". 1988;35:279-288.
7. Р.Х. Грейсли, Б.Д. Налибофф (Gracely RH, Naliboff BD). "Измерение болевых ощущений". В: Л. Кругер (Kruger L), ред. "Боль и прикосновение" Нью Йорк: "Академик Пресс" (Academic Press); 1996:243-313.
8. Р.Х. Грейсли, П. МакГраф, Р. Дабнер (Gracely RH, McGrath P, Dubner R). "Соотношение шкал сенсорных и эмоциональных словесных описаний боли". Журнал "Боль". 1978;5:5-18.
9. Р.Х. Грейсли (Gracely RH). "Измерение боли в клинике". Журнал "Прогресс в анестезии". 1990;34:88-92.
10. А. Оливерия, Н. Тейкейра (Oliveria A, Teixeira N). "Многомерная количественная семантика боли: номотетико-идиографический подход через функциональное измерение". Журнал "Теория и модели", п.с., XII, 1-2, 2007 (155-166). Болонья, "Питагора Пресс." (Pitagora Press).
11. Л. Хейнемэн (Heinemann L). "Укол пальцев и боль: бесконечная история". "Журнал диабетической науки и технологии". 2008;2(5):919-921.
12. Д.П. Ле Флоч, Б. Бодусо, М. Леви, Х. Мосниер-Пудар, К. Сашон, Б. Какоу (Le Floch JP, Bauduceau B, Levy M, Mosnier-Pudar H, Sachon C, Kakou B). "Самоконтроль уровня глюкозы в крови, кожного повреждения пальцев и сенсорной потери у пациентов с диабетом". Журнал "Диабетический уход". 2008;31(10):e73.
13. С.Л. Клейн, М. Хейслер, Д.Д. Пьетт, Ф. Макки, Е.А. Керр (Klein SL, Heisler M, Piette JD, Makki F, Kerr EA). "Влияние хронической боли на самоконтроль пациентов с сахарным диабетом". Журнал "Диабетический уход". 2005;28:65-70.
14. Х. Фрухсторфер, Д. Шмелзеисен-Редекер, Т. Вейсс (Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T). "Объем капиллярной крови и интенсивность боли зависят от проникновения ланцета". Журнал "Диабетический уход". 2000; 23(4):562-563.
15. Х. Фрухсторфер (Fruhstorfer H). "Забор проб капиллярной крови: боль от одноразовых ланцетных устройств". "Европейский журнал боли". 2000;4(3):301-305.
16. Х. Фрухсторфер, Т. Миллер, Е. Шеэр (Fruhstorfer H, Muller T, Scheer E). "Капиллярный забор крови: сколько боли необходимо? Часть 2: связь между глубиной проникновения и болью от прокола". Международный журнал "Практический диабет" 1995;12(4):184-185.
17. Х. Фрухсторфер, Х. Ландж (Fruhstorfer H, Lange H). "Капиллярный забор крови: сколько боли необходимо? Часть 3: покалывание пальца может быть менее болезненным". Международный журнал "Практический диабет" 1995;12(6):253-254.
18. Х. Фрухсторфер, К. Селзер, О. Селбман (Fruhstorfer H, Selzer K, Selbman O). "Капиллярный забор крови: сколько боли необходимо? Часть 4: сравнение ланцетов для автоматических прокалывающих устройств". Международный журнал "Практический диабет" 1996;13(2):58-60.
19. Х. Фрухсторфер, Д. Шмелзеисен-Редекер, Т. Вейсс (Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T). "Капиллярный забор крови: соотношение между диаметром ланцета, болью при прокалывании и объемом крови". "Европейский журнал боли". 1999;3(3):283-286.
20. С. Кочер, Д.К. Тишананга, Р. Кубек (Kocher S, Tshiananga JK, Koubek R). "Сравнение ланцетных устройств для самоконтроля уровня глюкозы в крови в отношении боли при прокалывании". "Журнал диабетической науки и технологии". 2009;3(5):1136-1143.
21. Д. Лекарчик, С. Гилони (Lekarczyk J, Ghiloni S). "Анализ сравнения прокалывающих устройств для самоконтроля уровня глюкозы в крови в отношении боли при прокалывании". "Журнал диабетической науки и технологии". 2009;3(5):1144-1145.
22. Д. Пакауд, Д. Лемей, М.Буйфэ, Д. Йел (Pacaud D, Lemay J, Buithieu M, Yale J). "Объем крови и боль после капиллярных проколов у детей и подростков с диабетом". Журнал "Диабетический уход". 1999;22(9):1592-1594.
23. Х. Фрухсторфер, У. Абел, К.Д. Гарф, А. Кнуттел (Fruhstorfer H, Abel U, Garthe CD, Knuttel A). "Толщина рогового слоя эпидермиса волярных кончиков пальцев". Журнал "Клиническая анатомия". 2000;13(6):429-433.
24. Д. Варунке, А.К. Станкович (Warunek D, Stankovic AK). "Оценка ланцетов для восприятия боли и объема капиллярной крови для мониторинга глюкозы". Журнал "Клиническая лабораторная наука". 2008;21(4):215-218.
25. Е. Пил, М. Дуглас, Д. Лоутон (Peel E, Douglas M, Lawton J). "Самоконтроль уровня глюкозы в крови при сахарном диабете 2 типа: продольное качественное исследование перспектив пациентов". "Британский медицинский журнал (Клинические исследования)". 2007;335:493-499.
26. Т. Кошинский (Koschinsky T). "Отчет о самоконтроле глюкозы в крови 2006 показывает дефицит знаний и действий". Журнал "Диабет, метаболизм и сердце". 2007;16:185-192.

Перевод выполнила переводчик Касумова Флора Сейфаддиновна, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация
Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.
Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 4-725.
Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.
Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.
Д.Т. Леонова



Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 16 (шестнадцать) листов.
Нотариус Д.Т. Леонова



Clinical Validation of R-T Estimation for CoaguChek XS INR Results

Annals of Pharmacotherapy
2016, Vol. 50(8) 645–648
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028016647975
aop.sagepub.com



Christopher Richter, PharmD¹, James Taylor, PharmD²,
Joyanna Wright, PharmD¹, and Bradley Fletcher, MD, PhD³

Abstract

Background: Despite the emergence of several new oral anticoagulants, warfarin remains a widely used form of anticoagulation that continues to have a role in the treatment of cardiac and thrombotic conditions. **Objective:** The goal of this study was to evaluate whether the R-T estimation, an equation developed in a previous study, was a valid clinical tool in managing patients' warfarin therapy in an anticoagulation clinic in lieu of obtaining a venipuncture international normalized ratio (INR) secondary to a high CoaguChek XS (CXS) INR. **Methods:** This study used a randomized double-blind method to compare the clinical decisions made using venipuncture or CXS machine and recorded the INR, percentage dose change, time to clinical decision from check-in, and scheduled follow-up. **Results:** In the analysis of the difference in percentage dose change, a 1.0% (95% CI = -0.78 to 2.68; $P = 0.27$) difference was observed overall, and a 1.2% (95% CI = -0.59 to 2.95; $P = 0.18$) difference was observed in the 4 to 5.9 subgroup. Clinical decisions were reached 17 minutes faster (95% CI = 11-24; $P < 0.001$) overall and 17 minutes faster (95% CI = 10-24; $P < 0.001$) in the 4 to 5.9 subgroup. Scheduled follow-up was 0.38 weeks sooner (95% CI = 0.01-0.67; $P = 0.014$) overall and 0.36 weeks sooner (95% CI = 0-0.66; $P = 0.041$) in the 4 to 5.9 subgroup. **Conclusions:** The results of this study support the use of the R-T estimation for correction of INR values obtained using the CXS meter when the INR is in the range of 4 to 5.9. This correction will allow clinics using this device to more efficiently manage patients taking warfarin.

Keywords

INR, warfarin, point-of-care, anticoagulation, ambulatory care

Introduction

Although highly effective, warfarin can be a challenge to use in clinical practice because of its narrow therapeutic window, complex pharmacokinetics, variability in dose response between patients as well as numerous drug and food interactions. Close monitoring of the international normalized ratio (INR) level is required to monitor its safety and efficacy.

The INR may be measured by venous blood draw and use of a standard lab, or by fingerstick, using a point-of-care device such as the CoaguChek XS (CXS; Roche Diagnostics). Point-of-care devices are more convenient and typically produce quicker results as compared with a standard lab. However, clinicians and patients must be confident in the accuracy of point-of-care (POC) devices because inaccurate results could have significant implications. The CXS has been validated to meet the International Organization for Standardization (ISO) performance requirements.¹ This standard requires that more than 90% of INR values in the 2.0 to 4.5 range be within $\pm 30\%$ of the reference lab value.¹ The ISO requirements do not set standards for INR values above 4.5.¹ However, some studies

have shown that correlation between the CXS and standard lab drops significantly with INR values above 3.^{2,3}

The Anticoagulation Clinic at the University of Florida (UF) Health Cardiovascular Center is staffed by a hematologist, pharmacists, and pharmacy students. This clinic has a census of about 210 patients with a wide array of indications for anticoagulation therapy, and the CXS is used for most patients for in-clinic monitoring. Traditionally, a nurse in the clinic performed a venous draw on any CXS INR values >4 because of accuracy concerns. This step increases patient cost and wait time and can strain the clinic's available resources. Thus, a calculation was developed and previously reported to correct CXS INRs >4 to a predicted venipuncture level.⁴ The equation, $0.621 \times \text{CXS INR} + 0.639 = \text{Venipuncture INR}$ (the R-T estimation), correlates

¹UF Health Shands Hospital, Gainesville, FL, USA

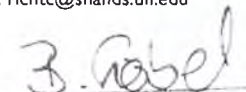
²University of Florida College of Pharmacy, Gainesville, FL, USA

³University of Florida Department of Medicine, Gainesville, FL, USA

Corresponding Author:

Christopher Richter, UF Health Shands Hospital, 2000 SW Archer Rd
Room 1520, Gainesville, FL 32610, USA.
Email: richtc@shands.ufl.edu

Roche Diabetes Care GmbH
Sandhofer Strasse 118
68206 Mannheim


Christopher Richter
Roche Diabetes Care

to a venipuncture INR in their anticoagulation clinic. Although the equation was able to provide an estimation of the venipuncture, it was not accurate enough to be called a surrogate for the venipuncture. The goal of this study was to evaluate whether the R-T estimation was a valid clinical tool in managing patients' warfarin therapy in the anticoagulation clinic in lieu of obtaining a venipuncture INR secondary to a high CXS INR. The UF Institutional Review Board approved this study.

Methods

This study used a randomized double-blinded method to compare the clinical decisions made using venipuncture or CXS machine. The inclusion criteria for the study were anyone male or female, referred to the UF Health anticoagulation clinic for management warfarin and older than 18 years. During an anticoagulation clinic visit, when a patient had an INR ≥ 4 , the patient had a blood sample drawn for verification of the INR from the laboratory. The patient was then seen by a licensed pharmacy intern who interviewed the patient according to a protocol that is part of the normal clinic procedures in the UF Health anticoagulation clinic. This intern was randomized using a random number generator to present the patient's information to one of the clinical pharmacists in the clinic, and that pharmacist calculated the corrected INR from the CXS using the R-T estimation. The pharmacist made a simulated clinical decision, and only the CXS INR, the R-T estimation, the percentage change in dose, length of time until simulated decision was made from check in, and length of time until scheduled follow-up were recorded on a coded data sheet. The pharmacist did not disclose any decisions to the other pharmacists. Likewise, the student was randomized to present to another clinical pharmacist who made the clinical decision solely based on the venipuncture INR and recorded the same information for research. This pharmacist was not allowed to see the CoaguChek XS® INR result or any of the data recorded from the simulation.

Results

Statistical analysis was performed on the data by the UF Clinical and Translational Science Institute. Both the percentage dose change and the time until scheduled follow-up were tested using 2-sided paired *t*-tests. The time to clinical decision was tested using a 1-sided paired *t*-test because the decision could not be made sooner than the simulated calculation. In the case of the venipuncture lab result being obtained at or before the time of the simulated clinical decision, the data were recorded and tested as not different, a 0-minute difference for the analysis.

Overall 34 patients were included in the study between July 31, 2015, and October 23, 2015: 30 patients in the INR

range of 4 to 5.9, and 4 patients in the INR range of 6 to 7.9. The 6 to 7.9 subgroup was not analyzed because of the small number of patients in this range. The average difference between R-T estimation and the venipuncture INR was 0.10 overall and 0.07 in the 4 to 5.9 subgroup. In the analysis of the difference in percentage dose change, a 1.0% (95% CI = -0.78-2.68; *P* = 0.27) difference was observed overall, and a 1.2% (95% CI = -0.59 to 2.95; *P* = 0.18) difference was observed in the 4 to 5.9 subgroup. Clinical decisions were reached 17 minutes faster (95% CI = 11-24; *P* < 0.001) overall and 17 minutes faster (95% CI = 10-24; *P* < 0.001) in the 4 to 5.9 subgroup. Scheduled follow-up was 0.38 weeks sooner (95% CI = 0.01-0.67; *P* = 0.014) overall and 0.36 weeks sooner (95% CI = 0-0.66; *P* = 0.041) in the 4 to 5.9 subgroup. Statistical difference was only observed in time to clinical decision and scheduled follow-up. Figure 1 illustrates these observations.

Discussion

This study assessed whether the R-T estimation can be used as a tool to more rapidly guide appropriate clinical decision making on warfarin dosing when a POC INR is 4 or greater. The data from this study suggest that the R-T estimate can be used in lieu of a venipuncture INR and results in significantly faster clinical decision making (17 minutes faster) but no significant change in dose adjustment (1% difference). The blinded design of this study allowed clinical validation of the R-T estimate approach and demonstrated that there was essentially no difference in the clinical decision making. Use of the R-T estimate for INRs in the 4 to 5.9 range would be highly useful in high-volume anticoagulation clinics, where reduced visit times can lead to increased productivity and enhanced patient satisfaction. It can further assist patients who monitor their INR in the home setting or when such patients call their physicians with elevated POC INR values and venipuncture is not immediately available.

During the study, the mean difference between the R-T estimation calculations and the venipuncture results was similar to that in the original study, as expected.⁴ No statistical significant difference was demonstrated in dose adjustments, and the investigators defined a clinically insignificant difference as less than 5%. They established this definition based on accepted algorithms for dose adjustment that include a minimum dose adjustment of 5% when warranted.⁵ It is important to note that this is not the percentage of dosage change but the difference between the simulated and actual change. For example, if a simulated dose adjustment of 15.4% and an actual adjustment of 7.7% were made, the difference was recorded as 7.3%. Because the 95% CI was less than 3%, both overall and in the 4 to 5.9 subgroup, the investigators are very confident in stating that the R-T estimation is validated as a clinical tool when

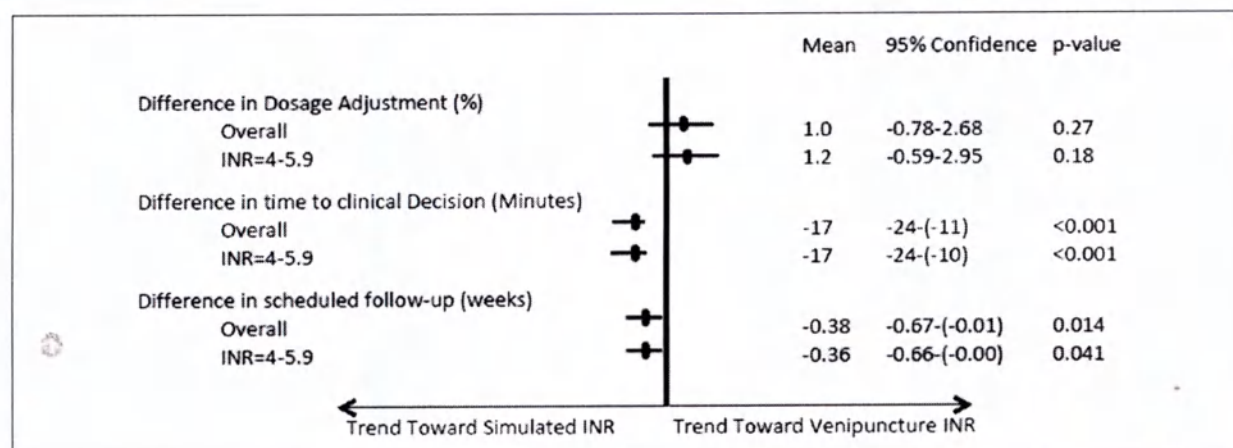


Figure 1. This chart shows the odds ratio plot for the results of the study. The chart shows the percentage difference in dosage adjustments, difference in time to clinical decision in minutes, and difference in scheduled follow-up in weeks. Abbreviation: INR, international normalized ratio.

the INR is between 4 and 5.9. INR values of 6 or greater are not well represented because of lack of data in this range.

The statistically significant difference in time to clinical decision is a clinically relevant marker that was associated with the length of the patient's visit. Using the R-T estimation shortens a patient's visit by an average of 17 minutes and improves the efficiency of the clinic. The difference in scheduled follow-up was observed to be slightly sooner when using the R-T estimation, and the difference was statistically significant. However, the investigators defined a clinically significant difference in scheduled follow-up as greater than 2 weeks. This definition is consistent with previous studies that have addressed follow-up in warfarin patients, where the lower limit was 14 days to follow-up.⁶ The observed difference in scheduled follow-up is not considered to be clinically relevant. In an effort to explain the statistical difference observed, it is possible that there was bias on behalf of the clinician performing the calculation as opposed to using the venipuncture, resulting in a small deviation in scheduled follow-up. Knowing that the equation was the subject of investigation could have prompted the clinician using the R-T estimation to be more conservative with follow-up and schedule the patient sooner on occasion. This study did not test for any differences in clinical decision making had the CXS INR been used before correction, but the previous study verified a valid statistical difference between the CXS and venipuncture INR results, thus warranting the need for adjustment.⁴ Because there is a difference between the 2 results, the expectation is that a significant difference in clinical decision making would be present based on CXS results before correction and venipuncture results.

Although the findings of this study do validate the R-T estimation as a clinical tool, some limitations are present. Because other institutions may use other lab standards, this

correction may not correlate with their venipuncture INR results if they do not use Neoplastin as their reagent.⁴ However, this difference has no impact on the validation of the R-T estimation as a clinical tool because Neoplastin is the gold standard in this institution. Also, in the UF Health anticoagulation clinic, because it is only open 1 day per week, dose adjustments may be more conservative than in those clinics that have more frequent follow-up options. Hence, the very close recommendations of the clinical pharmacists in this clinic may not correlate with other pharmacists in other clinics using different clinic protocols and standards. Because this is a validation study, and only 30 correlated values and decisions were needed statistically, it was completed over a short period of time (approximately 3 months). Future studies may include a longer duration to make sure that there are no seasonal variations and include a larger population to identify any subgroups that may be outliers. For this study, diagnosis was not included, so subgroup analysis was not done. However, this study was a follow-up to the initial study performed in the UF Health anticoagulation clinic, and it did include 151 patients over 1 year and 8 months.⁴ Although subgroup analysis would be interesting to investigate in the future, this study did not need to look at this because each patient was his/her own control. For this reason, diagnosis should not be a factor for validation. The study did exclude patients with a diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome because the CXS is not approved for use in these patients. However, another concurrent study is being conducted at UF Health to evaluate use of this device in patients with antiphospholipid antibody syndrome. Also, future research should address patient satisfaction and quality of life in addition to investigating the use of the equation when the POC INR result is greater than 6.

Authors' Note

The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the University of Florida Clinical Translational Science Institute.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: CoaguChek XS machines are used in the UF Health hematology anticoagulation clinic and were provided to the clinic with the purchase of bulk supplies of test strips. There is no bias that will affect the lab results and data collection.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Research reported in this publication was partly supported by the University of Florida Clinical Translational Science Institute. James Taylor is currently receiving a grant from Roche Diagnostics.

References

1. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res.* 2008;123:381-389.
2. Ryan F, O'Shea S, Byrne S. The reliability of point-of-care prothrombin time testing: a comparison of CoaguChek S and XS INR measurements with hospital laboratory monitoring. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(1, pt 1):e26-e33.
3. Adkinson CL, Pettus JD, Chirico MJ, Taylor JR. Assessment of INR using CoaguChek XS and CoaguChek S as compared to central laboratory testing. *Point Care.* 2009;8:126-130.
4. Richter C, Taylor J, Shuster J. Correction of point of care INR results in warfarin patients. *Point Care.* 2016;15:1-3.
5. Haines ST, Zecolla M, Witt DM. Venous thromboembolism. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.* 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005:373-413.
6. Garcia P, Ruiz W, Loza Munárriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD007699.

Клиническая валидация R-T оценки для результатов, полученных системой мониторинга CoaguChek XS INR

Журнал «Анналы фармацевтической терапии»,
2016 год, Том. 50(8) 645-648
© Автор(ы), 2016 год
Перепечатка и разрешения:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028016647975 aop.sagepub.com
[Логотип] SAGE

Авторы статьи: Кристофер Рихтер, доктор фармацевтических наук¹, Джеймс Тейлор, доктор фармацевтических наук², Джойана Райт, доктор фармацевтических наук¹, и Брэдли Флетчер, доктор медицинских наук, доктор наук³ (Christopher Richter, PharmD¹, James Taylor, PharmD², Joyanna Wright, PharmD¹, and Bradley Fletcher, MD, PhD³)

Краткое содержание документа

Исходная информация: Несмотря на появление нескольких новых пероральных антикоагулянтов, варфарин остается широко используемой формой антикоагулянтного препарата, который продолжает играть важную роль при лечении сердечных и тромботических состояний. **Цели и задачи:** Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить, является ли R-T оценка (уравнение, разработанное во время предыдущего исследования) эффективным клиническим инструментом для управления лечением пациентов с помощью варфарина в антикоагуляционной клинике вместо получения международного нормированного отношения венепункции (INR), которое является вторичным по отношению к высокому показателю CoaguChek XS (CXS) INR. **Методы:** Настоящее исследование использовало рандомизированный двойной слепой метод для сравнения клинических результатов, сделанных с использованием венепункции или системы CXS и зарегистрированных значений INR, изучения необходимости процентного изменения дозы, определения времени до принятия клинического решения с момента регистрации результатов и времени запланированного наблюдения за пациентами. **Результаты исследования:** При анализе разницы в процентном изменении дозы, в целом наблюдалась разница в 1,0% (95% CI (доверительный интервал) = от -0,78 до 2,68, P = 0,27) и наблюдалась разница в 1,2% (95% CI = от -0,59 до 2,95; P = 0,18) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Клинические решения, в целом, были приняты на 17 минут быстрее (95% CI = 11-24, P < 0,001) и на 17 минут быстрее (95% CI = 10-24, P < 0,001) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Запланированное наблюдение, в целом, было на 0,38 недели раньше (95% CI = 0,01-0,67; P = 0,014) и на 0,36 недели раньше (95% CI = 0-0,66; P = 0,041) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. **Выводы:** Результаты настоящего исследования подтверждают использование R-T оценки для коррекции значений INR, полученных с использованием прибора CXS, если значение INR находится в диапазоне от 4 до 5,9. Эта коррекция позволит клиникам, использующим указанное устройство, более эффективно управлять лечением пациентов, принимающих варфарин.

Ключевые слова и термины

INR, варфарин, место наблюдения за пациентами, антикоагуляция, амбулаторная помощь

Введение

Несмотря на высокую эффективность, варфарин может стать проблемой при использовании в клинической практике из-за его узкого терапевтического окна, сложной фармакокинетики, изменчивости реакции на прием дозы среди различных пациентов, а также из-за многочисленных взаимодействий между лекарственными средствами и продуктами питания. Для контроля его безопасного применения и эффективности необходимо обеспечить тщательный мониторинг уровня международного нормализованного отношения (INR).

INR может быть измерено с помощью венозного забора крови и с помощью исследования в стандартной лаборатории, или с помощью забора капиллярной крови из пальца, с использованием устройства в месте наблюдения за пациентом, такого как CoaguChek XS (CXS, компания-производитель «Рош Диагностика»).

Устройства, установленные в месте наблюдения за пациентами, более удобны и обычно дают более быстрые результаты по сравнению со стандартной лабораторией. Однако клинические врачи и пациенты должны быть уверены в точности устройств в месте наблюдения за пациентом (ПОС), потому что неточные результаты могут иметь значительные последствия. Система CXS была подтверждена как соответствующая эксплуатационным требованиям Международной организации по стандартизации (ISO).¹ Этот стандарт требует, чтобы более 90% INR значений в диапазоне от 2,0 до 4,5 были в пределах $\pm 30\%$ от значения эталонной лаборатории.¹ Требования ISO не устанавливают стандарты для значений INR выше 4,5.¹ Однако, некоторые исследования показали, что корреляция между результатами системы CXS и стандартной лаборатории имеет значительное падение значений INR выше 3.^{2,3}

В антикоагуляционной клинике при Центре сердечнососудистых заболеваний Университета Флориды (UF) работают гематологи, фармацевты и студенты - фармацевты. Эта клиника имеет на учете около 210 пациентов с широким спектром показаний для антикоагулянтной терапии, а система CXS используется в отношении большинства пациентов для проведения внутри клинического мониторинга. Традиционно, медсестра в клинике осуществляет венепункцию при любых значениях CXS INR > 4 из соображений точности результатов. Этот этап увеличивает стоимость обслуживания пациента и время ожидания результата, и может ограничить доступность имеющихся ресурсов клиники. Таким образом, был разработан метод расчета, как ранее сообщалось, для коррекции CXS INRs > 4 до прогнозируемого уровня венепункции.⁴

Уравнение, $0,621 \times \text{CXS INR} + 0,639 = \text{Венепункция INR}$ (R-T оценка) коррелирует с венепункцией INR, результаты которой получены в антикоагуляционной клинике. Хотя уравнение было в состоянии обеспечить оценку венепункции, оно было недостаточно точным, и поэтому оно называется заменителем значения венепункции.

¹UF Health Shands Hospital, Gainesville, FL, USA (Университет Флориды, Больничное учреждение здравоохранения Шэндс, Гейнсвилл, Флорида, США)

²University of Florida College of Pharmacy, Gainesville, FL, USA (Университет Флориды, Фармацевтический Колледж, Гейнсвилл, Флорида, США)

³University of Florida Department of Medicine, Gainesville, FL, USA (Университет Флориды, Медицинское отделение, Гейнсвилл, Флорида, США)

Корреспондирующий автор:

Кристофер Рихтер, Университет Флориды, Учреждение здравоохранения Шэндс, 2000 SW Арчер Роуд, комната 1520 Гейнсвилл, Флорида, 32610, США

(Christopher Richter, UF Health Shands Hospital, 2000 SW Archer Rd, Room 1520, Gainesville, FL 32610, USA).

Email: richtc@shands.ufl.edu

[подпись]

Биргит Гебель (Birgit Göbel)

Глава подразделения диабета за пределами США
«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

[Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить, является ли R-T оценка действительным клиническим инструментом для управления лечением пациентов варфарином в антикоагуляционной клинике вместо получения INR венепункцией, вторичной по отношению к высокому значению CXS INR. Настоящее исследование было одобрено Советом институтских обзоров Университета Флориды.

Методы

В этом исследовании использовался рандомизированный двойной слепой метод для сравнения клинических решений, сделанных с использованием венепункции или системы CXS. Критериями включения в исследование были любые мужчины или женщины старше 18 лет, которые обращались в клиническую больницу антикоагуляционной терапии при Университете Флориды для лечения с помощью варфарина. Во время посещения антикоагуляционной клиники, если значение INR у пациента было > 4, у пациента производился отбор образца крови для подтверждения значения INR с помощью лаборатории. Затем пациент осматривался лицензированным фармацевтом-стажером, который опрашивал пациента в соответствии с протоколом, который является частью обычных клинических процедур в антикоагуляционной клинической больнице при Университете Флориды. Этот стажер выбирался произвольным образом с использованием генератора случайных чисел, для представления информации от пациента одному из клинических фармацевтов в клинике, а указанный фармацевт рассчитывал скорректированное значение INR, полученное от прибора CXS, используя R-T оценку. Фармацевт делал моделированное клиническое решение, и в закодированном листе данных были зарегистрированы только значения CXS INR, R-T оценка, процентное изменение дозы, период времени до того момента, пока смоделированное решение не было принято от момента регистрации, а также период времени до запланированного последующего наблюдения. Фармацевт не раскрывал никаких решений другим фармацевтам. Аналогично, студент был выбран случайным методом для представления другому клиническому фармацевту, который принял клиническое решение исключительно на основе венепункции INR и зарегистрировал ту же информацию для исследования. Этому фармацевту не разрешалось видеть результат CoaguChek XS® INR или любые данные, зарегистрированные в результате моделирования решения.

Результаты

Статистический анализ данных был выполнен Научным институтом клинической и трансляционной медицины при Университете Флориды. Как процентное изменение дозы, так и время до планового наблюдения проверялись с использованием двухсторонних парных *t*-тестов. Время для принятия клинического решения было проверено с использованием одностороннего парного *t*-теста, потому что решение не могло быть принято раньше, чем смоделированный расчет. В случае, если результат венепункции из лаборатории поступал на момент или до момента моделируемого клинического решения, данные проверялись и регистрировались как не различающиеся между собой, с 0 (ноль) - минутной разницей для анализа.

В общей сложности, 34 пациента были включены в исследование в период между 31 июля 2015 года и 23 октября 2015 года: 30 пациентов имели значения INR в диапазоне от 4 до 5,9 и 4 пациента имели значения INR в диапазоне от 6 до 7,9. Подгруппа пациентов со значениями от 6 до 7,9 не анализировалась из-за небольшого числа пациентов в этом диапазоне.

Средняя разница между R-T оценкой и INR венепункцией составила в целом 0,10 и 0,07, а в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. При анализе разницы в процентном изменении дозы в целом наблюдалась разница в 1,0% (95% CI = от -0,78 до 2,68, $P = 0,27$) и разница в 1,2% (95% CI = от -0,59 до 2,95, $P = 0,18$) наблюдалась в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Клинические решения, в целом, были получены на 17 минут быстрее (95% CI = 11-24, $P < 0,001$) и на 17 минут быстрее (95% CI = 10-24, $P < 0,001$) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Запланированное наблюдение было принято в целом на 0,38 недели раньше (95% CI = 0,01-0,67; $P = 0,014$) и на 0,36 недели раньше (95% CI = 0-0,66; $P = 0,041$) в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9. Статистическая разница наблюдалась только по времени до принятия клинического решения и планового наблюдения. Рисунок 1 иллюстрирует эти наблюдения.

Обсуждение

В этом исследовании было определено, может ли R-T оценка использоваться в качестве соответствующего инструмента для более быстрого принятия клинического решения относительно дозировки варфарина, когда показатель POC INR равен или выше 4. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что R-T оценка может использоваться вместо венепункции INR и приводит к значительно ускоренному принятию клинического решения (на 17 минут быстрее), но при этом не возникает никаких существенных изменений для коррекции дозы (разница в 1%). Слепой метод этого исследования позволил осуществить клиническую валидацию (проверку достоверности) подхода к R-T оценке, и он продемонстрировал, что по существу не было никакой разницы при принятии клинических решений. Использование R-T оценки для значений INRs в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9 было бы весьма полезным в антикоагуляционных клиниках с большим количеством пациентов, где сокращение времени посещения может привести к повышению производительности и повышению удовлетворенности пациентов. Это также может помочь пациентам, которые контролируют свои значения INR в домашних условиях, или когда такие пациенты обращаются к своим лечащим врачам при повышенных значениях POC INR, и в случае, когда венепункцию нельзя произвести оперативно.

Во время исследования средняя разница между расчетами оценки RT и результатами венепункции была аналогична той, которая была получена во время исходного исследования, как и ожидалось.⁴ Никакой статистически значимой разницы для корректировки дозы выявлено не было, и исследователи определили клинически незначимую разницу, равную менее 5%. Они установили это определение основываясь на принятых алгоритмах корректировки дозы, которые включают минимальную корректировку дозы, равную 5%, когда это оправданно.⁵ Важно отметить, что это не процент изменения дозы, а разница между смоделированным и фактическим изменением. Например, если была произведена смоделированная корректировка дозы на 15,4%, и была осуществлена фактическая корректировка на 7,7%, разница была записана как 7,3%. Поскольку 95% CI (доверительный интервал) составлял менее 3%, как в целом, так и в подгруппе пациентов со значениями от 4 до 5,9, исследователи были полностью уверены в том, что R-T оценка была подтверждена как клинический инструмент, если INR составляет от 4 до 5,9. Значения INR, равные 6 или больше, были плохо представлены из-за отсутствия данных в этом диапазоне.

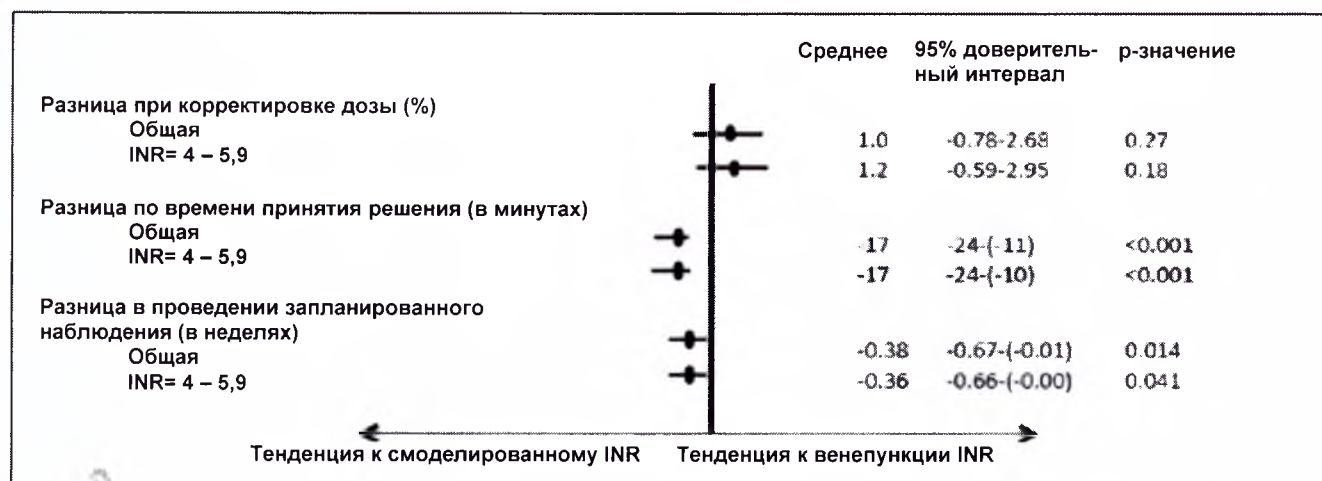


Рисунок 1. Эта диаграмма показывает график вероятности успешного исхода для результатов исследования. Диаграмма показывает процентное различие при корректировке дозировке, разницу во времени в минутах для принятия клиническое решение, и разницу в неделях для запланированного последующего наблюдения. Сокращения: INR, международное нормализованное отношение.

Статистически значимая разница во времени для принятия клинического решения является клинически значимым маркером, который был связан с продолжительностью визита пациента в месте наблюдения. Использование R-T оценки сокращает визит пациента в среднем на 17 минут и повышает эффективность работы клиники. Разница в запланированном последующем наблюдении была немного быстрее при использовании R-T оценки, и разница была статистически значимой. Тем не менее, исследователи определили клинически значимую разницу при запланированном последующем наблюдении более чем в 2 недели. Это определение согласуется с результатами предыдущих исследований, которые рассматривали вопросы наблюдения за пациентами, принимающими варфарин, при этом нижняя граница последующего наблюдения составляла 14 дней.⁶ Рассматриваемая разница для запланированного последующего наблюдения не считается клинически значимой. Стремясь объяснить наблюдаемую статистическую разницу, возможно, что клиническим врачом, выполнявшим расчет, было допущено отклонение, в отличие от врача, использовавшего венеппункцию, что привело к небольшому отклонению в запланированном последующем наблюдении. Зная, что это уравнение было предметом исследования, это, возможно, побудило клинического врача использовать R-T оценку более консервативно для последующего наблюдения и планирования визита пациента на более ранний срок. Данное исследование не проверяло никакие различия при принятии клинических решений, если до коррекции использовался CXS INR, но предыдущее исследование подтвердило достоверную статистическую разницу между результатами CXS и результатами венеппункции INR, что требует корректировки.⁴ Поскольку существует разница между двумя результатами, ожидается, что будет присутствовать значительная разница при принятии клинических решений на основании результатов CXS до момента коррекции и получения результатов венеппункции.

Хотя результаты этого исследования действительно подтверждают R-T оценку как клинический инструмент, существуют также некоторые ограничения. Поскольку другие учреждения могут использовать другие лабораторные стандарты, эта коррекция может не находиться в соотношении с их результатами венеппункции INR, если они не используют Неопластин (Neoplastin) в качестве реагента.⁴

Тем не менее, это различие не влияет на валидацию R-T оценки в качестве клинического инструмента, поскольку неопластин является золотым стандартом в данном исследовательском учреждении. Кроме того, в антикоагуляционной клинике больницы при Университете Флориды, из-за того, что она открыта только 1 день в неделю, корректировка дозы может быть более консервативной, чем в тех клиниках, которые имеют расписание с более частыми визитами пациентов для наблюдения. Следовательно, почти одинаковые рекомендации клинических фармацевтов в этой клинике могут не согласовываться с рекомендациями остальных фармацевтов в других клиниках, использующих разные клинические протоколы и стандарты. Поскольку данное исследование является валидационным, и только 30 согласованных значений и решений были необходимы в качестве статистических, это исследование было завершено в течение короткого периода времени (приблизительно за 3 месяца). Будущие исследования могут включать в себя более длительный период, чтобы убедиться в отсутствии сезонных колебаний и включать более многочисленную популяцию пациентов для выявления любых подгрупп, результаты которых могут иметь резко отклоняющиеся значения. В данное исследование не включался диагноз пациентов, поэтому анализ подгруппы не проводился. Тем не менее, настоящее исследование было продолжением первоначального исследования, проведенного в антикоагуляционной клинической больнице при Университете Флориды, и оно включало в себя 151 пациента, наблюдаемых в течение 1 года и 8 месяцев.⁴ Хотя анализ подгруппы пациентов был бы интересен для исследования в будущем, данное исследование не требовало этого, потому что каждый пациент находился по его/ее собственным контролем. По этой причине диагноз пациента не должен был быть фактором для валидации. Исследование исключало пациентов с диагнозом «антифосфолипидный синдром», потому что прибор CXS не одобрен для использования в отношении таких пациентов. Тем не менее, еще одно параллельное исследование проводится в больнице при Университете Флориды для оценки использования этого устройства у пациентов с синдромом антифосфолипидных антител. Кроме того, в будущих исследованиях должны быть рассмотрены вопросы удовлетворенности и качества жизни пациентов в дополнение к исследованию, касающемуся использования уравнения, если результат значения POC INR превышает 6.

Замечание авторов

Исключительно авторы настоящего документа несут ответственность за его содержание, и их мнение может не совпадать с официальными взглядами Научного института клинической и трансляционной медицины при Университете Флориды.

Декларация о конфликте интересов

Автор(ы) заявили о следующих потенциальных конфликтах интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации настоящей статьи: приборы CoaguChek XS используются в клинике гематологической антикоагуляционной клиник при больнице Университета Флориды и они были предоставлены клинике во время приобретения крупных партий индикаторных полосок. Отсутствует любая предвзятость, которая может повлиять на результаты лабораторных исследований и сбор данных.

Финансирование исследования

Автором(ами) было раскрыто получение следующей финансовой поддержки для научного исследования, авторства и/или публикации этой статьи: Исследование, описанные в данной публикации, было частично поддержано Научным институтом клинической и трансляционной медицины при Университете Флориды. В настоящее время Джеймс Тейлор (James Taylor) получает грант на исследование от компании Roche Diagnostics.

Справочная литература

1. Плеш В., Вольф Т., Брайтенбек Н., и другие авторы (Plesch W., Wolf T., Breitenbeck N., et al.). Результаты проверки производительности системы CoaguChek XS. Журнал «Исследования тромбоза», 2008 г.;123:381-389.
2. Риан Ф., О'Ши С., Бирн С. (Ryan F., O'Shea S., Byrne S.). Достоверность времени тестирования протромбина в местах наблюдения за пациентами: сравнение измерений, осуществленных на CoaguChek S и XS INR с результатами контроля больничной лаборатории. «Международный журнал лабораторной гематологии», 2010 г.;32(1, pt 1):e26-e33.
3. Адкинсон С.Л., Петтус Дж.Д., Чайрико М.ДЖ., Тейлор Дж.Р. (Adkinson CL, Pettus JD, Chirico MJ, Taylor JR). Оценка значений INR, полученных с помощью приборов using CoaguChek XS и CoaguChek S по сравнению с результатами исследований, осуществленных в центральной лаборатории. Журнал «Место наблюдения за пациентами», 2009 г.;8:126-130.
4. Рихтер С., Тейлор Дж., Шустер Дж. (Richter C, Taylor J, Shuster J). Коррекция INR результатов в месте наблюдения за пациентами, принимающими варфарин. Журнал «Место наблюдения за пациентами», 2016 г.;15:1-3.
5. Ханес С.Т., Зеолла М., Уитт Д.М. (Haines ST, Zeolla M, Witt DM). Венозная тромбоземболия. Опубликовано у: ДиПиро Дж.Т., Тальберт Р.Л., Йии Г.С. и другие издатели (DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al). Журнал «Фармакотерапия: Патолофизиологический подход», 6-ое издание. Нью-Йорк, NY: Издательский холдинг McGraw-Hill; 2005 г.;373-413.
6. Гарсия П., Руиз В., Лоза Муннариз С. (Garcia P, Ruiz W, Loza Munarriz C). Номограммы начала приема варфарина при лечении венозной тромбоземболии. «Кокрановская база данных систематических обзоров», 2016 г.;(1):CD007699.

Перевод выполнила переводчик Касумова Флора Сейфаддиновна, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация
Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 1-2159

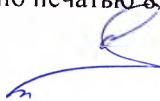
Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.

Д.Т. Леонова



Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 8 (восемь) листов.
Нотариус Д.Т. Леонова



Point-of-care testing for coagulation function: CoaguChek® XS System versus standard laboratory testing in pediatric patients with normal and abnormal coagulation function

Hiromi Kako^{1,2} · Vidya T. Raman^{1,2} · Dmitry Tumin¹ · Julie Rice¹ · Joseph D. Tobias^{1,2}

Received: 11 June 2016 / Accepted: 4 February 2017
© Japanese Society of Anesthesiologists 2017

Abstract

Purpose Intraoperative abnormalities of coagulation function may occur for various reasons. In most scenarios, treatment is directed by laboratory parameters. Unfortunately, standard laboratory testing may take 1–2 h. The purpose of the current study was to evaluate a point-of-care testing device (CoaguChek® XS System) in pediatric patients.

Methods Patients ranging in age from 2 to 18 years, undergoing posterior spinal fusion (PSF) or cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB) were eligible for inclusion. After CPB and/or the surgical procedure, 2.8 ml of blood was obtained and simultaneously tested on both the standard laboratory apparatus and the CoaguChek® XS System.

Results The study cohort consisted of 100 patients (50 PSF and 50 cardiac cases) with 13 cases excluded, leaving 87 patients (49 PSF and 38 cardiac cases) for analysis. In PSF cases, reference laboratory international normalized ratio (INR) ranged from 0.98 to 1.77 while CoaguChek® XS INR ranged from 1.0 to 1.3. The correlation coefficient was 0.69. The results of the Bland–Altman analysis showed a bias of 0.09, precision of 0.1, and 95% limits of agreement ranging from –0.11 to 0.28. In cardiac cases, reference INR ranged from 1.68 to 14.19, while CoaguChek® XS INR ranged from 1.4 to 7.9. The correlation coefficient was 0.35. The results of the Bland–Altman analysis showed

a bias of –1.8, precision of 2.1, and 95% limits of agreement ranging from –6.0 to 2.4.

Conclusions INR values obtained from CoaguChek® XS showed a moderate correlation with reference laboratory values within the normal range. However, in the presence of coagulopathy, the discrepancy was significantly greater, thereby making the CoaguChek® XS clinically unreliable.

Keywords Point-of-care testing · Coagulation function · CoaguChek® XS System · International normalized ratio

Introduction

The perioperative monitoring of coagulation function is imperative to determine the etiology of bleeding and guide hemostatic management including the administration of blood products. Unfortunately, laboratory coagulation testing of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), and international normalized ratio (INR) may require 1–2 h before results are available. This delay can force decisions to be made during critical situations, such as trauma or intraoperative massive bleeding, without the required information. POCT (point-of-care testing) of coagulation function can provide the necessary data within a few minutes, thereby guiding patient care. However, there are limited data comparing POCT and laboratory methods in pediatric surgical patients [1]. In the current study, we prospectively investigated a POCT device, CoaguChek® XS System (Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) and compared the results and the time required against standard laboratory coagulation parameters in pediatric patients undergoing cardiac surgery using cardiopulmonary bypass (CPB) or posterior spinal fusion (PSF) surgery in order to contrast the performance of

✉ Hiromi Kako
dr.h.kako@gmail.com

¹ Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Drive, Columbus, OH 43205, USA

² Department of Anesthesiology and Pain Medicine, The Ohio State University, 410 W. 10th Avenue, Columbus, OH 43210, USA

Published online: 17 February 2017

Roche Diabetes Care GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim


J. R. Rabel
of OHS Submission DO
Roche Diabetes Care

 Springer

POCT device between a clinical scenario where coagulopathy is generally encountered and one where coagulation function is generally within normal limits.

Methods

This was a prospective study to evaluate POCT (CoaguChek® XS System) measurement of coagulation parameters compared to standard laboratory results in pediatric patients undergoing PSF surgery or cardiac surgery using CPB in a single institution (Nationwide Children's, Columbus, OH, USA). The study was approved by the Institutional Review Board of Nationwide Children's, Columbus, OH (IRB12-00762) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT01742936). Informed consent was obtained from the parents and assent from the patient when age-appropriate.

Patients ranging in age from 2 to 18 years and undergoing PSF or cardiac surgery using CPB were eligible for inclusion. Patients with pre-existing bleeding disorders, and patients with INR in excess of the range detectable by CoaguChek® XS, were excluded. There was no change in the standard anesthetic care including anesthetic induction, intraoperative anesthetic management, and intraoperative monitoring. All patients were held nil per os according to guidelines of the American Society of Anesthesiologists (ASA). Anesthesia was induced with inhalational or intravenous agents based on the preference of the patient and clinical indication. For each case, an arterial cannula was placed after the induction of anesthesia. For PSF cases, motor and somatosensory evoked potentials were monitored intraoperatively. Maintenance of anesthesia included desflurane titrated to maintain the bispectral index at 40–60 and fentanyl 2–4 µg/kg followed by a remifentanyl infusion. Techniques to limit the need for allogeneic blood products included controlled hypotension, tranexamic acid, and intraoperative blood salvage. In cardiac cases, maintenance of anesthesia included isoflurane, fentanyl (10–15 µg/kg), and a dexmedetomidine infusion. Acute normovolemic hemodilution, retrograde arterial prime and venous antegrade prime at the initiation of CPB, intraoperative blood salvage, and tranexamic acid were used to limit the need for allogeneic blood products.

At the completion of the surgical procedure, while the patient was still anesthetized in PSF cases and after CPB in cardiac cases, 2.8 ml of blood was obtained via an existing arterial cannula. For the purpose of the study, 2.7 ml of the blood was placed in a 3.2% sodium citrate tube (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) for the reference laboratory INR test (STA® Neoplastine® CI plus) (Diagnostica Stago Inc., Asnières Sur Seine, France) and 0.1 ml of blood was used for the whole-blood INR test with the CoaguChek® XS System. All samples were immediately

analyzed with the CoaguChek® XS System by one of three trained study investigators. Since the CoaguChek® XS System has quality control functions integrated into the meter and test strips, the meter automatically runs its own quality control test as part of every blood test. Standard laboratory testing was performed at our main hospital laboratory. The results from each method and the time between the blood draw and when the results were obtained via each method were recorded.

Data are presented as medians with interquartile ranges (IQR), if not otherwise indicated. As both CoaguChek® XS and lab values of INR were continuous variables (at precision levels of one place after the decimal point, and two places after the decimal point, respectively), the agreement between these measures was assessed by calculating Pearson's correlation coefficients and by Bland–Altman plots. Other statistical analysis included a Wilcoxon signed-rank tests to analyze the difference in times needed obtain the CoaguChek® XS and the laboratory INR values, an *r*-to-*z* transformation to compare correlations of CoaguChek® XS and laboratory values in high- vs. low-INR subgroups defined using thresholds from prior studies [1, 2, 4], and a sub-analysis of the correlation between CoaguChek® XS and laboratory values within INR limits of 1.5–2.5, defined using either CoaguChek® XS or laboratory data. Locally weighted regression was used to fit smoothed lines to scatterplots of CoaguChek® XS and laboratory values. $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata/MP 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

The study cohort consisted of 100 patients (50 PSF and 50 cardiac cases). Exclusions were due to four cases of protocol violation, three cases of device error with CoaguChek® XS, one case of insufficient blood for measurement in the laboratory, one communication failure while sending the blood sample to the laboratory, and four cases of INR recorded by CoaguChek® XS as ">8.0" (i.e., out of range), leaving 87 patients for analysis (49 PSF and 38 cardiac cases). The patients ranged in age from 3.1 to 17.6 years (median = 13.7 years; IQR 10.1, 15.5 years) and weighed between 12.1 and 130.0 kg (median = 48.8 kg; IQR 31.6, 57.8 kg). Patient demographics in each group are shown in Table 1. In both types of surgical procedures, the time to obtain the result from the CoaguChek® XS was significantly less than that of the laboratory result (median = 1 min; IQR 1, 1, with a range of 0 to 3 min vs. median = 61 min; IQR 51, 87, with a range of 30–203 min, $p < 0.001$).

Table 1 Patients demographics according to the procedure performed

	PSF (n = 49)	Cardiac (n = 38)
Age in years (median and IQR)	14.0 (12.9, 15.9)	10.3 (5.6, 15.3)
Weight in kg (median and IQR)	51.2 (45.3, 59.2)	28.4 (16.7, 56.0)
Gender (male, female)	17, 32	27, 11

IQR interquartile range, PSF posterior spinal fusion

In PSF cases, the reference laboratory INR ranged from 0.98 to 1.77 (median = 1.17; IQR 1.12, 1.25) while the CoaguChek[®] INR ranged from 1.0 to 1.3 (median = 1.1; IQR 1.1, 1.2). When defining normal INR as ≤ 1.4 , 91.8% (45/49) of the laboratory results were in this range and all of the CoaguChek[®] XS results also showed the INR as normal. The CoaguChek[®] XS underestimated the INR in four cases that resulted in a laboratory INR >1.4 . The correlation coefficient between the INR obtained from the laboratory and the CoaguChek[®] XS was 0.69 ($p < 0.001$) (Fig. 1). The results of the Bland–Altman analysis showed a bias of 0.09, precision of 0.1, and 95% limits of agreement ranging from -0.11 to 0.28 (Fig. 2).

In cardiac cases, the reference INR ranged from 1.68 to 14.19 (median = 2.6; IQR 2.3, 3.1) while the CoaguChek[®] INR ranged from 1.4 to 7.9 (median = 4.8; IQR 3.4, 6.3; 4 values exceeding 8.0 were excluded). In four of 38 cardiac cases, laboratory INR was <2.0 , but in three of these four cases, the CoaguChek[®] XS INR value was ≥ 2.0 (specifically, 2.3, 2.8, and 3.3). The correlation coefficient between the INR obtained from the laboratory and the CoaguChek[®] XS was 0.35 ($p = 0.034$) (Fig. 3). The results of the Bland–Altman analysis showed a bias of -1.8 , precision of 2.1, and 95% limits of agreement ranging from -6.0 to 2.4 (Fig. 4). In the pooled cohort (PSF and cardiac cases), the Bland–Altman analysis found a bias of -0.8 , precision of 1.7, and 95% limits of agreement ranging from -4.1 to 2.6 (Fig. 5).

In further analyses, pooled data from both PSF and cardiac cases ($n = 87$) were divided into groups using thresholds defined by POCT measurement of the INR. Thresholds of 1.2, 1.4, and 2.0 were assessed separately, based on coagulopathy criteria used in prior studies [1, 2, 4]. Correlation coefficients between the INR obtained from laboratory and CoaguChek[®] XS were calculated separately above and below each threshold, and the statistical significance of the difference between the “low-INR” and “high-INR” correlation coefficients was reported (Table 2). When calculating INR thresholds using POCT measurements, the correlation between POCT and laboratory values of INR was significantly weaker in the INR >1.4 subsample ($r = 0.33$) than in the INR <1.4 group ($r = 0.76$). The correlation between these measures in three cases with INR between

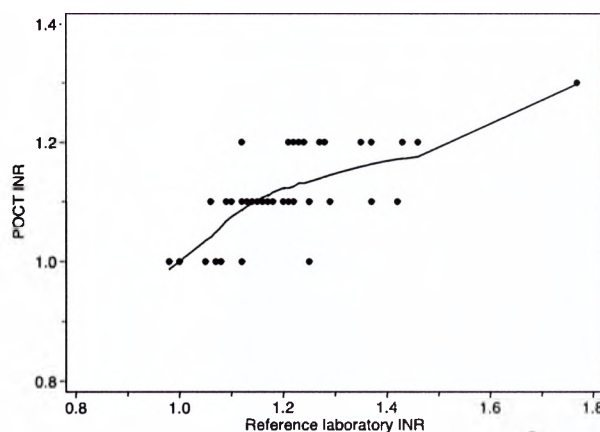


Fig. 1 Joint distribution of reference laboratory INR and the CoaguChek[®] INR values in posterior spinal fusion cases, with best-fit line obtained via locally weighted regression. Correlation coefficient $r = 0.69$. INR international normalized ratio, POCT point-of-care testing

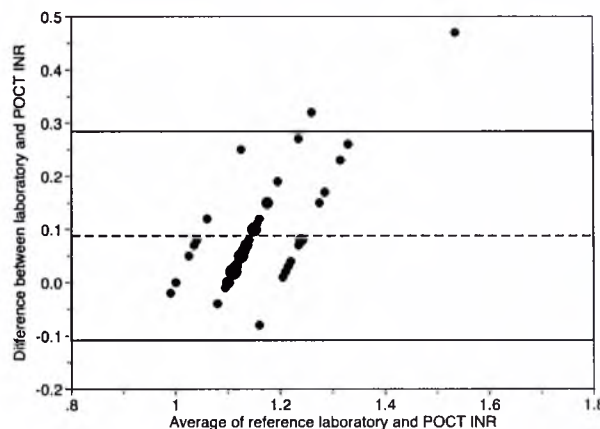


Fig. 2 Bland–Altman plot representing comparison of reference laboratory INR vs. CoaguChek[®] INR in posterior spinal fusion cases with marker size weighted by number of observations. Dashed line represents bias (bias = 0.09) and continuous lines represent limits of agreement (-0.11 to 0.28). INR international normalized ratio, POCT point-of-care testing

1.5 and 2.5 (defined using POCT measurements) was 0.83, and did not reach statistical significance ($p = 0.375$).

When calculating INR thresholds using lab values, the correlation between POCT and laboratory values of INR was significantly weaker in the INR >2.0 group ($r = 0.29$) than in the INR <2.0 group ($r = 0.78$). The correlation between these measures in 17 cases where INR was between 1.5 and 2.5 (defined using laboratory measurements) was 0.76, and was statistically significant ($p < 0.001$). Examining all 65 cases where laboratory

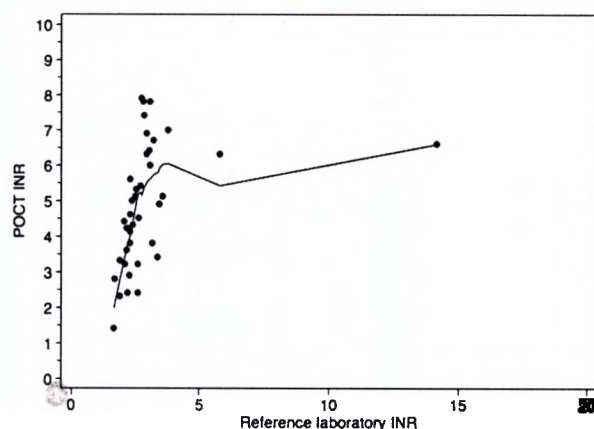


Fig. 3 Joint distribution of reference laboratory INR and the CoaguCheck® INR values in cardiac cases, with best-fit line obtained via locally weighted regression. Correlation coefficient $r = 0.35$. *INR* international normalized ratio, *POCT* point-of-care testing

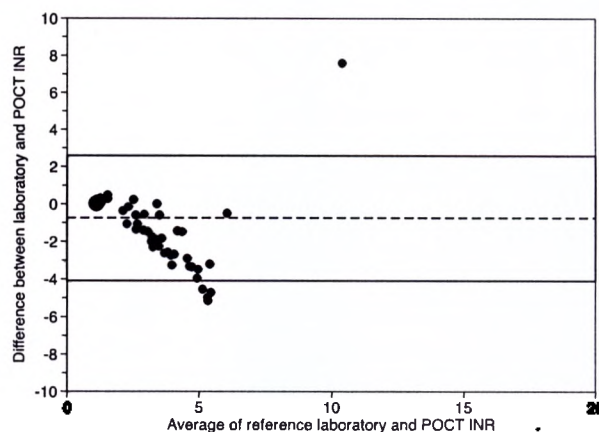


Fig. 5 Bland-Altman plot representing comparison of reference laboratory INR vs. CoaguCheck® INR in all cases, with marker size weighted by number of observations. *Dashed line* represents bias (bias = -0.8) and *continuous lines* represent limits of agreement (-4.1 to 2.6). *INR* international normalized ratio, *POCT* point-of-care testing

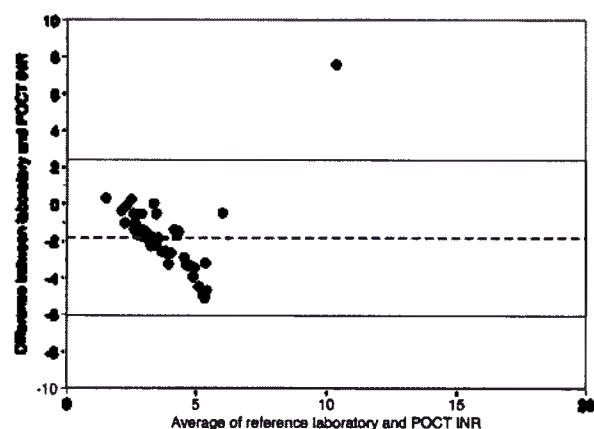


Fig. 4 Bland-Altman plot representing comparison of reference laboratory INR vs. CoaguCheck® INR in cardiac cases, with marker size weighted by number of observations. *Dashed line* represents bias (bias = -1.8) and *continuous lines* represent limits of agreement (-6.0 to 2.4). *INR* international normalized ratio, *POCT* point-of-care testing

INR was <2.5 , the correlation with POCT values was 0.92 ($p < 0.001$); and this correlation remained at 0.92 ($p < 0.001$) for 76 cases with laboratory INR <3.0 . In the 83 cases with laboratory INR <3.5 , the correlation with POCT values was 0.90 ($p < 0.001$).

Discussion

CoaguCheck® XS System is a POCT device for measuring coagulation function using amperometric (electrochemical) determination of the PT time after activation of

the coagulation with human recombinant thromboplastin. It returns the INR value in a range from 0.8 to 8.0. If the result falls outside of this range, the meter displays <0.8 or >8.0 . It has several advantages, including requiring only $8 \mu\text{l}$ of blood for the measurement as well as being a convenient and portable device with results being available within 1–3 min. Especially in a massively bleeding patient, obtaining the INR values in a few minutes is a major advantage over laboratory testing in managing hemorrhage and guiding hemostatic management, including the administration of blood products [2]. Although one hemostasis summit stated that currently available routine laboratory tests of hemostasis including platelet count, INR, and aPTT do not reflect the complexity of in vivo hemostasis and can mislead the clinician, the recommendations from the American Society of Anesthesiologists' (ASA) practice guidelines for perioperative management of coagulopathy include visual assessment of the surgical field and laboratory monitoring for coagulopathy, including standard coagulation tests (INR, aPTT, fibrinogen concentration) or viscoelastic assays [thromboelastography (TEG®), thromboelastometry (ROTEM®)], if available, as well as platelet count [3, 4]. The ASA guidelines also state that, in a bleeding patient, fresh-frozen plasma (FFP) should be administered for correction of excessive microvascular bleeding (coagulopathy) when the INR is elevated >2.0 . Therefore, the POCT measurement of INR would also be useful post-operatively to quickly check that intraoperative therapy was on target while waiting for standard tests to return. As a prerequisite, these coagulation test values should be readily available with minimal delay, yet accurate and reliable enough for clinicians to make a decision based on their results.

Table 2 Comparison of correlation coefficients between the INR obtained from laboratory and CoaguChek® across INR thresholds with the values obtained from CoaguChek®

	Correlation coefficient in lower range (<i>n, p</i> value) ^a	Correlation coefficient in higher range (<i>n, p</i> value) ^a	<i>p</i> value for equality between correlation coefficients
Comparison of correlation coefficients according to INR thresholds based on values obtained from CoaguChek®			
Threshold of INR 1.2	0.44 (36, 0.007)	0.51 (51, <0.001)	0.706
Threshold of INR 1.4	0.76 (50, <0.001)	0.33 (37, 0.047)	0.003
Threshold of INR 2.0	0.76 (50, <0.001)	0.33 (37, 0.047)	0.003
Comparison of correlation coefficients according to INR thresholds based on lab values			
Threshold of INR 1.2	0.63 (26, <0.001)	0.55 (61, <0.001)	0.659
Threshold of INR 1.4	0.62 (45, <0.001)	0.41 (42, 0.008)	0.181
Threshold of INR 2.0	0.78 (53, <0.001)	0.29 (34, 0.100)	<0.001

INR international normalized ratio

^a The correlation coefficient (*r*) in each cell is followed, in parentheses, by the subsample size (*n*) and *p* value of the correlation coefficient

In the current study, we prospectively investigated a POCT device, CoaguChek® XS System, and compared its results and the time required against standard laboratory coagulation parameters in pediatric patients with normal and abnormal coagulation function. A medical decision level of INR may be defined as $\text{INR} \geq 2.0$, which indicates coagulopathy and consequently the need for therapy according to current ASA guidelines [4]. In PSF cases, the INR results from both the reference laboratory test and the CoaguChek® XS System were all < 2.0 . Within this range, the CoaguChek® XS System showed a moderate correlation (correlation coefficient of 0.69) with reference laboratory values.

Following cardiac cases, only four of 38 patients (10.5%) had laboratory results with an $\text{INR} < 2.0$. In three of these four cases, the CoaguChek® XS INR value was ≥ 2.0 . These results overestimated clinically normal INR as abnormal, and could potentially have led to clinical action resulting in the unnecessary administration of prothrombotic agents or blood products. However, abnormal indices from laboratory tests without concomitant clinical bleeding tendency should not be used as a trigger for transfusion or coagulation therapy. The correlation between the CoaguChek® XS System and the reference laboratory values was weak (correlation coefficient of 0.33) in the clinical setting of abnormal coagulation function with an $\text{INR} \geq 1.4$ (according to CoaguChek® XS values). The Bland–Altman analysis of PSF and cardiac cases combined found a bias (mean difference of reference laboratory INR—CoaguChek INR®) of -0.8 , indicating that values obtained from CoaguChek® XS tended to be higher when compared to the reference laboratory values. Furthermore, the wide 95% bands of agreement (-4.1 to 2.6) suggest that the values obtained from CoaguChek® XS System are clinically unreliable when high INR values could be expected. Similar results were noted when using the i-STAT® system as

a POCT coagulation monitor in the perioperative setting in pediatric patients [1]. Although the i-STAT® device was reliable for normal and slightly elevated INR values < 2.0 , it was shown to be unreliable with INR values ≥ 2.0 . The difference between the two devices is that the i-STAT® was found to underestimate INR values when the laboratory INR was ≥ 2.0 whereas the CoaguChek® XS System was found to overestimate the INR values in this scenario. However, the previous study had a limited number of INR values > 2.0 (seven of 169 blood samples, 4.1%).

During intraoperative bleeding, thromboelastography (TEG®) and thromboelastometry (ROTEM®) may be other options to provide insight into the overall hemostatic status. However, they may be expensive, time-consuming to perform, and complex to interpret, requiring trained personnel. These issues may limit their widespread implementation in the operating room and perioperative setting. Outside of the perioperative period, the INR has also been used to monitor patients on warfarin or related oral anticoagulant therapy. In these cases, the INR value is generally maintained between 2.0 and 3.0. As successful use of warfarin requires frequent monitoring and dose adjustments to maintain the INR within this range, a portable point-of-care INR measuring device would be welcome. Preoperatively, this POCT device could be worthwhile to test children on anticoagulation prior to coming into OR. The CoaguChek® XS System has been reported to strongly correlate with laboratory tests within the therapeutic range although differences between the CoaguChek® XS and laboratory results become larger with increasing INR [5, 6]. Compared to their previous studies, our study showed that divergence between CoaguChek® XS System and laboratory results began at lower INR values. This finding may be due to the fact that the current study was conducted in a dynamic intraoperative settings where patients received intravenous fluid administration depending on bleeding and other volume losses. The

acute alteration of volume status could affect the POCT measurements compared to the outpatient clinic settings, especially given the small cohort size of current study.

A potential limitation of the current study is that cardiac cases were used to represent patients with abnormal coagulation function patients, although the residual heparin after CPB in these cases could bias the study results. Though this may limit the generalizability of INR thresholds found in this analysis, it is nevertheless important to quantify divergence between POCT and laboratory INR values in the presence of such confounding factors. Further investigation is needed to verify limits to the accuracy of the CoaguChek® XS System during coagulation disturbances in the absence of heparin use. As the goal of this study was a preliminary evaluation of the accuracy of the point-of-care device, data regarding blood loss, fluid administration, and the potential utility of the device in helping to guide transfusion therapy were not included in the current study design. Furthermore, it is important to note that the CoaguChek® XS POCT device was developed to monitor chronic oral anticoagulation therapy with warfarin and not to evaluate intraoperative changes in coagulation function. Its lack of utility in the perioperative setting does not alter its potential utility in other clinical scenarios.

In summary, measurements of INR obtained with the CoaguChek® XS POCT device showed a moderate correlation with reference laboratory values within the normal range of INR (<2.0). Although POCT and laboratory INR values were adequately correlated up to an INR threshold of 3.5, this correlation became significantly weaker at greater INR values, meaning the value obtained from CoaguChek® XS became clinically unreliable. The values obtained from CoaguChek® XS tended to be higher when compared to the reference laboratory values in the current study. Although the POCT device provides rapid results, it does not appear that these results are accurate enough to

allow for clinical decision-making in settings where elevated INR may be expected.

Acknowledgements This research was funded from intramural clinical research grant from Nationwide Children's Hospital, the OSU CCTS, the CTSA Grant (UL1TR001070).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest No author has a conflict of interest with regard to this study.

References

1. Spielmann N, Mauch JY, Madjdpour C, Schmugge M, Albi-setti M, Weiss M, Haas T. Comparison of point-of-care testing (POCT): i-STAT® international normalized ratio (INR) vs reference laboratory INR in pediatric patients undergoing major surgery. *Pediatr Anesth*. 2011;21:1041–5.
2. Horlocker TT, Nuttall GA, Dekutoski MB, Bryant SC. The accuracy of coagulation tests during spinal fusion and instrumentation. *Anesth Analg*. 2001;93:33–8.
3. Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC 3rd, Shander A, Cooper D, Paidas MJ, Kessler CM, Holcomb JB, Lawson JH; Hemostasis Summit Participants. Hemostasis Summit Participants. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth Analg*. 2010;110:354–64.
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015;122:241–75.
5. Meneghelo ZM, Barroso CM, Liporace IL, Cora AP. Comparison of the international normalized ratio levels obtained by portable coagulometer and laboratory in a clinic specializing in oral anticoagulation. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:536–43.
6. Biedermann JS, Leebeek FW, Buhre PN, de Lathouder S, Barends JP, de Maat MP, van der Meer FJ, Kruip MJ. Agreement between CoaguChek XS and STA-R Evolution (Hepato Quick) INR results depends on the level of INR. *Thromb Res*. 2015;136:652–7.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Исследование функции свертывания крови по месту лечения: система CoaguChek® XS против стандартного лабораторного тестирования у педиатрических пациентов с нормальной и ненормальной функции свертывания крови

Хироми Како^{1,2}, Видя Т. Раман^{1,2}, Дмитрий Тумин¹, Джули Райс¹, Джозеф Д. Тобиас^{1,2}

Получено: 11 июня 2016 года / Принято: 4 февраля 2017 года
© Японское общество анестезиологов 2017

Аннотация

Цель Интраоперационные нарушения функции свертывания крови могут иметь место по разным причинам. В большинстве случаев тактика лечения определяется по лабораторным параметрам. К сожалению, стандартное лабораторное тестирование может занять 1-2 часа. Целью данного исследования была оценка портативного измерительного устройства (система CoaguChek® XS) у педиатрических пациентов.

Методы В группу для исследования были включены пациенты в возрасте от 2 до 18 лет, которым выполнялся задний спондилодез (ЗС) или операция на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). После ИК /или хирургической процедуры получали 2,8 мл крови и одновременно проводили ее анализ на стандартном лабораторном аппарате и с помощью системы CoaguChek® XS.

Результаты Когорта исследования состояла из 100 пациентов (50 ЗС и 50 операций на сердце), из которых 13 были исключены, после чего для анализа осталось 87 пациентов (47 ЗС и 38 операций на сердце). В случаях с ЗС эталонное лабораторное международное нормализованное отношение (МНО) варьировалось от 0,98 до 1,77, в то время как МНО для CoaguChek® XS варьировалось от 1,0 до 1,3. Коэффициент корреляции составил 0,69. Результаты анализа Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в 0,09, точность 0,1 и 95% предел согласия в диапазоне от -0,11 до 0,28. В случаях операции на сердце эталонное МНО варьировалось от 1,68 до 14,19, а МНО для CoaguChek® XS варьировалось от 1,4 до 7,9. Коэффициент корреляции составил 0,35. Результаты анализа Бленда-Альтмана показали

систематическую ошибку в -1,8, точность 20,1 и 95% предел согласия в диапазоне от -6,0 до 2,4.

Выводы Значения МНО, полученные для CoaguChek® XS, показали умеренную корреляцию с эталонными лабораторными значениями в пределах нормального диапазона. Однако при наличии коагулопатии расхождение было существенно выше, что делало CoaguChek® XS клинически недостоверным.

Ключевые слова Исследование по месту лечения, функция свертывания крови, система CoaguChek® XS, международное нормализованное отношение

Введение

Периоперационный мониторинг функции свертывания крови обязателен для определения этиологии кровотечения и контроля кровоостанавливающих мер, включая введение продуктов крови. К сожалению, лабораторный анализ на свертываемость путем определения протромбинового времени (ПТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) может потребовать 1-2 часа до получения результатов. Эта задержка может потребовать принятия решений в критических ситуациях, таких как травма или интраоперационное обильное кровотечение, без требуемой информации. Исследование по месту лечения (ИМЛ) функции свертывания крови может предоставить необходимые данные за несколько минут, таким образом направляя лечение пациента. Однако данные о сравнении ИМЛ и лабораторных методов для педиатрических хирургических пациентов ограничены [1]. В настоящем исследовании мы проспективно исследовали устройство ИМЛ – систему CoaguChek® XS (производитель Hoffmann-La Roche, Базель Швейцария) – и сравнили результаты и потребовавшееся время с параметрами стандартного лабораторного анализа свертываемости крови у педиатрических пациентов, которым выполнялся задний спондилодез (ЗС) или операция на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), для того чтобы сопоставить характеристики работы

Корреспонденция в адрес: Хироми Како
dr.h.kako@gmail.com

¹ Отделение анестезиологии и медицины боли, Национальная детская больница, 700 Чилдренс Драйв, Колумбус, Огайо 43205, США

² Департамент анестезиологии и медицины боли, Университет штата Огайо, 410 В. 10-ое авеню, Колумбус, Огайо 43210, США

[Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

[подпись]
Биргит Гёбель (Birgit Göbel)
Глава подразделения диабета за пределами США
«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

устройства ИМЛ в клиническом сценарии, где обычно встречается коагулопатия, и клиническом сценарии, где функция свертывания крови обычно в пределах нормы.

Методы

Выполняли проспективное исследование измерений параметров свертываемости крови ИМЛ (система CoaguChek® XS) по сравнению со стандартными лабораторными результатами у педиатрических пациентов, которым выполнялась операция ЗС или операция на сердце в условиях ИК (Национальная детская больница, Колумбус, Огайо, США). Исследование было разрешено Экспертным советом организации Национальной детской больницы, Колумбус, Огайо (IRB12-00762) и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT01742936). От родителей было получено информированное согласие, от пациентов соответствующего возраста было получено разрешение.

В группу для исследования были включены пациенты в возрасте от 2 до 18 лет, которым выполнялся ЗС или операция на сердце в условиях ИК. Пациенты с ранее выявленными кровотечениями и пациенты с МНО выше диапазона, определяемого системой CoaguChek® XS, были исключены. Изменений в стандартном применении анестезии, в том числе способе введения анестетика, интраоперационном анестетическом контроле и интраоперационном мониторинге, не было. Всем пациентам ничего не давали через рот согласно руководствам Американского общества анестезиологов (ASA). Анестезию делали с помощью ингаляционных или внутривенных препаратов, в зависимости от предпочтения пациента и клинических показаний. В каждом случае после подачи анестезии устанавливали артериальную канюлю. В случаях ЗС выполнялся интраоперационный мониторинг моторных и соматосенсорных вызванных потенциалов. Поддержание анестезии включало в себя капельное введение десфлурана для обеспечения биспектрального индекса на уровне 40-60 и фентанида 2-4 мкг/кг после вливания ремифентанила. Методы сокращения потребности в аллогенных продуктах крови включали в себя контроль низкого давления, транексамовую кислоту и интраоперационную реутилизацию крови. В случаях с операциями на сердце анестезию поддерживали изофлураном, фентанилом (10-15 мкг/кг) и вливанием дексметомидина. Для сокращения потребности в аллогенных продуктах крови использовали острую нормоволемическую гемодилюцию, ретроградный артериальный кровоток и венозный антеградный кровоток в начале ИК, интраоперационную реутилизацию крови и транексамовую кислоту.

По окончании хирургической процедуры, пока пациент еще находился под анестезией в случаях с ЗС и после ИК в случаях с операциями на сердце, получали 2,8 мл крови через установленную артериальную канюлю. В целях исследования 2,7 мл крови помещали в пробирку с 3,2% цитратом натрия (производитель BD Biosciences, Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США) для эталонного лабораторного анализа на МНО (STA® Neoplastin® CI plus) (Diagnostica Stago Inc., Аньер-Сюр-Сен, Франция), а 0,1 мл крови использовали для анализа МНО цельной крови с помощью системы CoaguChek® XS. Все пробы

сразу же подвергали анализу с помощью систему CoaguChek® XS, который выполнял один из трех подготовленных исследователей. Поскольку система CoaguChek® XS имеет функции контроля качества, встроенные в датчик и тестовые полоски, датчик автоматически выполнял собственный тест на контроль качества в рамках каждого анализа крови. Стандартный анализ крови выполнялся в нашей основной больничной лаборатории. Результаты по каждому из методов и время между заборами крови и получением результатов каждым из методов регистрировали.

Данные представлены в виде срединных линий с интерквартильной широтой (ИКШ), если не указано иное. Поскольку значения МНО, полученные с помощью CoaguChek® XS и лаборатории, представляли собой непрерывные переменные (с точностью до одного знака после запятой и двух знаков после запятой соответственно), согласие между измерениями оценивали путем вычисления коэффициентов корреляции Пирсона и графиков анализа разностей по методу Бланда-Альтмана. Другой статистический анализ включал в себя знаковый ранговый критерий Уилкоксона для анализа разницы во времени, требуемом для получения значений МНО с помощью CoaguChek® XS и в лаборатории, трансформацию Z Фишера для сравнения корреляций значений CoaguChek® XS и лаборатории в подгруппах с высоким и низким МНО, определенных с помощью порогов предыдущих исследований [1, 2, 4], и субанализ корреляции между значениями CoaguChek® XS и лаборатории в пределах МНО от 1,5 до 2,5, определенных с помощью данных CoaguChek® XS либо лабораторных данных. Локально взвешенная регрессия использовалась для построения диаграммы рассеяния по линиям с равномерно распределенными значениями CoaguChek® XS и лаборатории. Статистически значимым считали $p < 0,05$. Статистический анализ выполняли с помощью приложения Stata/MP (StataCorp LP, Колледж Стейшн, Техас, США).

Результаты

Когорта исследования состояла из 100 пациентов (50 ЗС и 50 операций на сердце). Исключили четыре случая отклонения от протокола, три случая ошибки устройства CoaguChek® XS, один случай недостаточного количества крови для лабораторного анализа, одну ошибку при передаче пробы крови в лабораторию и четыре случая регистрации МНО системой CoaguChek® XS как «>8,0» (т.е. за рамками диапазона), после чего осталось 87 пациентов (47 ЗС и 38 операций на сердце). Возраст пациентов составлял 3,1 – 17,6 лет (среднее = 13,7 лет; ИКШ 10,1, 15,5 лет), вес – от 12,1 до 130,0 кг (среднее = 48,8 кг; ИКШ 31,6, 57,8 кг). Демография пациентов в каждой группе показана в таблице 1. Для обоих видов хирургических процедур время до получения результата CoaguChek® XS было существенно меньше, чем время до получения лабораторного результата (среднее = 1 мин.; ИКШ 1,1, диапазон 0-3 минуты, по сравнению со средним = 61 мин.; ИКШ 51, 87 и диапазоном 30-203 минуты, $p < 0,001$).

Таблица 1 Демография пациентов согласно выполненной процедуре

	ЗС (<i>n</i> = 49)	Кардио (<i>n</i> = 38)
Возраст в годах (среднее и ИКШ)	14,0 (12,9, 15,9)	10,3 (5,6, 15,3)
Вес в кг (среднее и ИКШ)	51,2 (45,3, 59,2)	28,4 (16,7, 56,0)
Пол (мужской, женский)	17, 32	27, 11

ЗС – задний спондилодез, ИКШ – интерквартильная ширина

В случаях ЗС эталонное лабораторное МНО варьировалось от 0,98 до 1,77 (среднее = 1,17; ИКШ 1,12, 1,25), МНО для CoaguChek® XS варьировалось от 1,0 до 1,3 (среднее = 1,1; ИКШ 1,1, 1,2). При определении нормального МНО в размере $\leq 1,4$, 91,8% (45/49) для лаборатории, результаты были в данном диапазоне, и все результаты CoaguChek® XS также показывали МНО в норме. Система CoaguChek® XS занизила МНО в четырех случаях, что привело к лабораторному МНО $> 1,4$. Коэффициент корреляции между МНО, полученным из лаборатории и с помощью CoaguChek® XS, составил 0,69 ($p < 0,001$) (рис. 1). Результаты анализа по методу Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в 0,09, точность 0,1 и 95% предел согласия в диапазоне от -0,11 до 0,28 (рис. 2).

В случаях операций на сердце эталонное МНО варьировалось от 1,68 до 14,19 (среднее = 2,6; ИКШ 2,3, 3,1), МНО для CoaguChek® XS варьировалось от 1,4 до 7,9 (среднее = 4,8; ИКШ 3,4, 6,3; 4 значения, превышавшие 8,0, были исключены). В четырех из 38 кардиологических случаев лабораторное МНО было $< 2,0$, но в трех из этих четырех случаев значение МНО по CoaguChek® XS было $\geq 2,0$ (а именно, 2,3, 2,8 и 3,3). Коэффициент корреляции между МНО, полученным из лаборатории и с помощью CoaguChek® XS, составил 0,35 ($p = 0,034$) (рис. 3). Результаты анализа по методу Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в -1,8, точность 2,1 и 95% предел согласия в диапазоне от -6,0 до 2,4 (рис. 4). Для объединенной когорты (ЗС и кардиологические операции) результаты анализа по методу Бленда-Альтмана показали систематическую ошибку в -0,8, точность 1,7 и 95% предел согласия в диапазоне от -4,1 до 2,6 (рис. 5).

В ходе дальнейшего анализа объединенные данные по случаям ЗС и кардиологии ($n = 87$) были разделены на группы с применением порогового значения, определенного ИМЛ для МНО. Пороговые значения 1,2, 1,4 и 2,0 оценивались отдельно на основании критерий коагулопатии, использованных в предыдущих исследованиях [1, 2, 4]. Коэффициенты корреляции между МНО, полученным в лаборатории и с помощью CoaguChek® XS, высчитывались отдельно выше и ниже каждого порогового значения, сообщалась статистическая значимость разницы между коэффициентами корреляции «низкого МНО» и «высокого МНО» (таблица 2). При вычислении пороговых значений МНО с помощью измерений ИМЛ корреляция между значениями МНО, полученными от ИМЛ и лаборатории, была значительно ниже в подгруппе МНО $> 1,4$ ($r = 0,33$), чем в группе МНО $< 1,4$ ($r = 0,76$). Корреляция между этими измерениями в трех случаях с МНО между 1,5 и 2,5 (определенным с помощью ИМЛ), составила 0,83 и не достигла статистической значимости ($p = 0,375$).

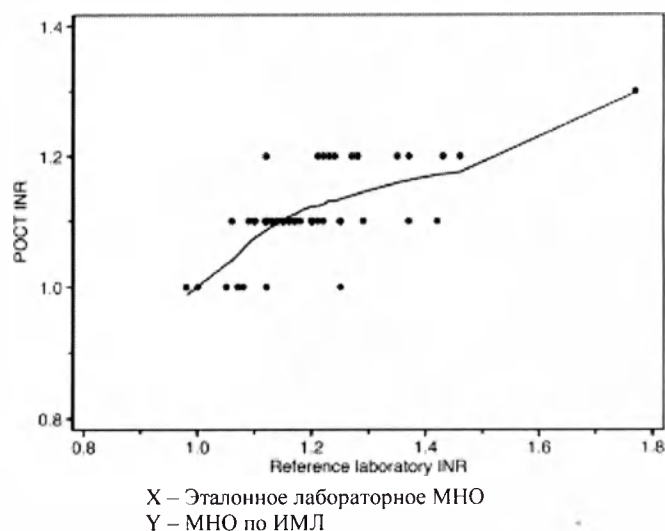


Рис. 1. Совместное распределение значений эталонного лабораторного МНО и значений МНО по CoaguChek® в случаях заднего спондилодеза, с линией наибольшего соответствия, полученной путем локально взвешенной регрессии. Коэффициент корреляции $r = 0,69$. МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения.

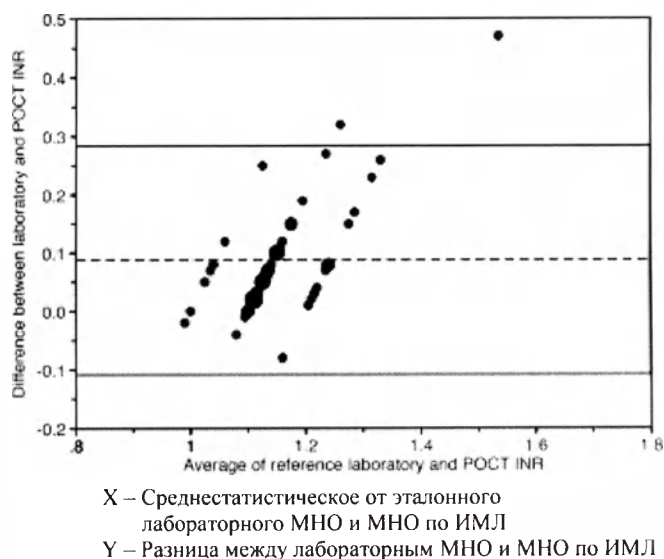


Рис. 2 График анализа разностей по методу Бленда-Альтмана представляющий сравнение эталонного лабораторного МНО и МНО по CoaguChek® в случаях заднего спондилодеза, с размером маркера, взвешенным по количеству наблюдений. Пунктирная линия обозначает систематическую ошибку (= 0,09), сплошные линии обозначают пределы согласия (от -0,11 до 0,28). МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения.

При вычислении пороговых значений МНО с использованием лабораторных значений корреляция между значениями ИМЛ и лабораторными значениями МНО была существенно ниже в группе МНО $> 2,0$ ($r = 0,29$), чем в группе МНО $< 2,0$ ($r = 0,78$). Корреляция между этими измерениями в 17 случаях, где МНО (определенного по лабораторным измерениям) составило 1,5 – 2,5, была 0,76, что статистически значимо ($p < 0,001$). При изучении всех 65 случаев, где

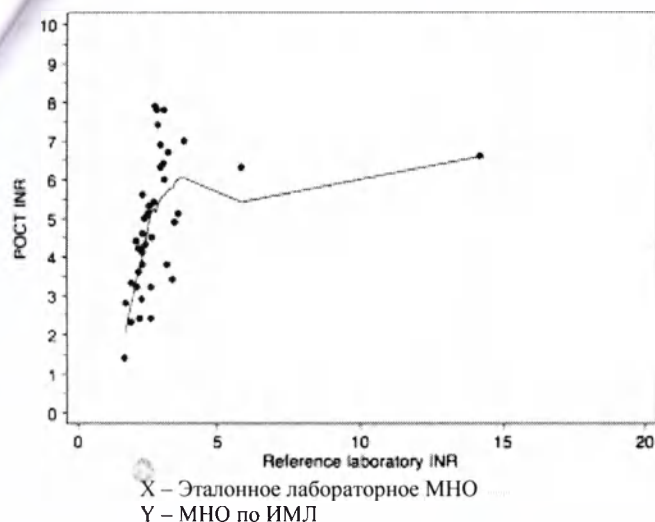


Рис. 3 Совместное распределение значений эталонного лабораторного МНО и значений МНО по CoaguChek® в кардиологических случаях, с линией наибольшего соответствия, полученной путем локально взвешенной регрессии. Коэффициент корреляции $r = 0,35$. МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения

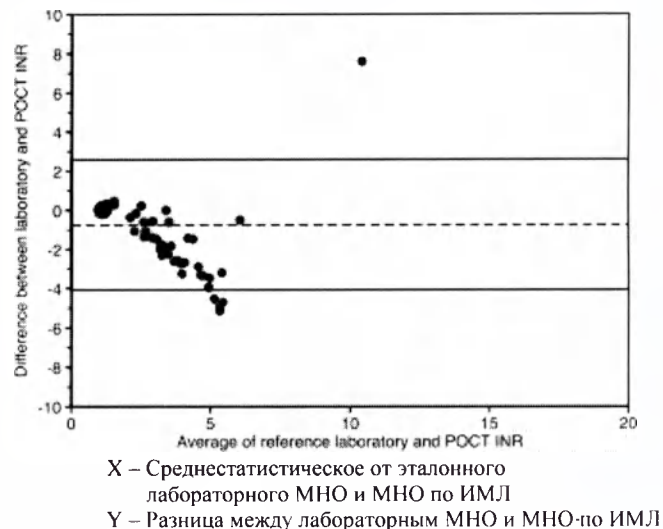


Рис. 5 График анализа разностей по методу Бланда-Альмана представляющий сравнение эталонного лабораторного МНО и МНО по CoaguChek® во всех случаях, с размером маркера, взвешенным по количеству наблюдений. Пунктирная линия обозначает систематическую ошибку ($= -0,8$), сплошные линии обозначают пределы согласия (от $-4,1$ до $2,6$). МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения

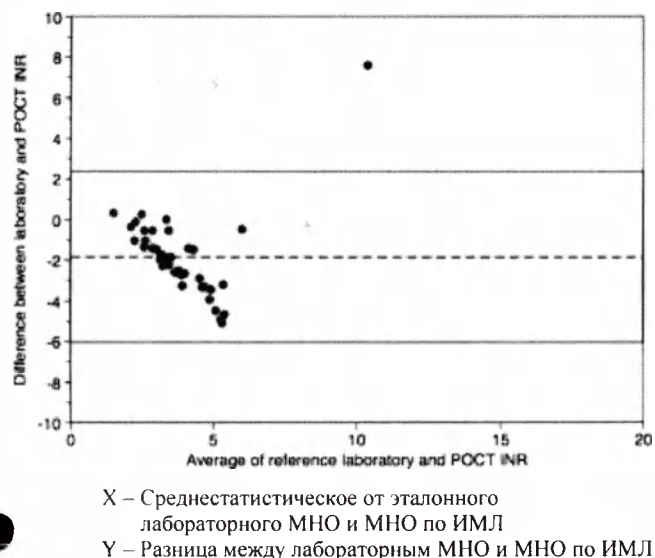


Рис. 4 График анализа разностей по методу Бланда-Альмана представляющий сравнение эталонного лабораторного МНО и МНО по CoaguChek® в кардиологических случаях, с размером маркера, взвешенным по количеству наблюдений. Пунктирная линия обозначает систематическую ошибку ($= -1,8$), сплошные линии обозначают пределы согласия (от $-6,0$ до $2,4$). МНО – международное нормализованное отношение, ИМЛ – исследование по месту лечения

МНО было $<2,5$, корреляция со значениями ИМЛ составила $0,92$ ($p < 0,001$); и эта корреляция осталась на уровне $0,92$ ($p < 0,001$) в 76 случаях с лабораторным МНО $<3,0$. В 83 случаях с лабораторным МНО $<3,5$ корреляция со значениями ИМЛ составила $0,90$ ($p < 0,001$).

Обсуждение

Система CoaguChek® XS – это устройство исследования по месту лечения для измерения функции свертывания крови с помощью амперометрического (электрохимического) определения ПТ времени после активации свертывания человеческого рекомбинантным тромбопластином.

Оно выдает значение МНО в диапазоне от $0,8$ до $8,0$. Если результат выходит за рамки диапазона, датчик отображает $<0,8$ или $>8,0$. Устройство имеет несколько преимуществ, в том числе требует всего 8 мкл крови для измерения и является удобным портативным устройством, выдающим результаты через $1-3$ минуты. Получение значений МНО за несколько минут, особенно для пациентов с обильным кровотечением, дает большое преимущество перед лабораторным анализом при контроле кровоизлияний и кровоостанавливающих мер, включая введение продуктов крови [2]. Хотя на одном из совещаний по вопросу гемостаза указывалось, что имеющиеся сегодня в наличии методы лабораторных исследований гемостаза, включая подсчет количества тромбоцитов, МНО и АЧТВ, не отражают всю сложность гемостаза in vivo и могут ввести практикующих врачей в заблуждение, рекомендации из практического руководства Американского общества анестезиологов (FSF) по периоперативному контролю коагулопатии включают в себя визуальную оценку операционного поля и лабораторный мониторинг на предмет коагулопатии, в том числе стандартные тесты на свертываемость (МНО, АЧТВ, концентрации фибриногена) и вязкоэластичные свойства [тромбоэластография (TEG®), тромбоэластометрия (ROTEM®)], если возможно, и подсчет количества тромбоцитов [3, 4]. В руководстве ASA также указывается, что пациенту с кровотечением следует вводить свежзамороженную плазму (СЗП) для коррекции состояний обильного микрососудистого кровотечения (коагулопатии), когда МНО поднимается $>2,0$. Поэтому измерение МНО средствами ИМО также было бы полезно в послеоперационный период для быстрой проверки адекватности интраоперационной терапии во время ожидания результатов стандартного анализа. В качестве предварительного условия такие значения теста на свертывание должны быть готовы без какой-либо задержки, и в то же время достаточно точны и достоверны, чтобы практикующий врач мог принимать решение, опираясь на эти значения.

Таблица 2 Сравнение коэффициентов корреляции между МНО, полученными в лаборатории и с помощью CoaguChek® в пределах пороговых значений МНО со значениями, полученными с помощью CoaguChek®

	Коэффициент корреляции в нижней части диапазона (значение n, p) ^a	Коэффициент корреляции в верхней части диапазона (значение n, p) ^a	Значение p для равенства между коэффициентами корреляции
Сравнение коэффициентов корреляции в соответствии с пороговыми значениями МНО, основанными на значениях, полученных с помощью CoaguChek®			
Пороговое значение МНО 1,2	0,44 (36, 0,007)	0,51 (51, <0,001)	0,706
Пороговое значение МНО 1,4	0,76 (50, <0,001)	0,33 (37, 0,047)	0,003
Пороговое значение МНО 2,0	0,76 (50, <0,001)	0,33 (37, 0,047)	0,003
Сравнение коэффициентов корреляции в соответствии с пороговыми значениями МНО, основанными на лабораторных данных			
Пороговое значение МНО 1,2	0,63 (26, <0,001)	0,55 (61, <0,001)	0,659
Пороговое значение МНО 1,4	0,62 (45, <0,001)	0,41 (42, 0,008)	0,181
Пороговое значение МНО 2,0	0,78 (53, <0,001)	0,29 (34, 0,100)	<0,001

МНО – международное нормализованное отношение

^aПосле коэффициента корреляции (r) в каждой графе в скобках указан размер подгруппы (n) и значение p коэффициента корреляции

В настоящем исследовании мы проспективно исследовали устройство ИМЛ – систему CoaguChek® XS – и сравнили результаты и потребовавшееся время с параметрами стандартного лабораторного анализа свертываемости крови у педиатрических пациентов с нормальной и нарушенной функцией свертывания. Уровень МНО для принятия врачебного решения может быть определен как $\text{МНО} \geq 2,0$, которое указывает на наличие коагулопатии и, соответственно, потребность в терапии согласно действующему руководству ASA [4]. В случаях ЗС все результаты МНО, полученные с помощью эталонного лабораторного анализа и системы CoaguChek® XS, были $<2,0$. В пределах данного диапазона система CoaguChek® XS показала умеренную корреляцию (коэффициент корреляции 0,69) с лабораторными значениями.

В случаях кардиологических операций только четыре из 38 пациентов (10,5%) получили лабораторные результаты с $\text{МНО} <2,0$. В трех из этих четырех случаев значение МНО по CoaguChek® XS было $\geq 2,0$. Эти результаты завысили клинически нормальное МНО как аномальное и могли потенциально привести к клиническим мерам, которые вылились бы в ненужное введение протромботических агентов или продуктов крови. Однако ненормальные показатели в результатах лабораторных тестов без сопутствующей тенденции к клиническому кровотечению не следует использовать как основание для переливания или лечения нарушения свертываемости крови. Корреляция между значениями системы CoaguChek® XS и эталонными лабораторными значениями была слабой (коэффициент корреляции 0,33) при клиническом условии аномальной функции свертывания крови с $\text{МНО} \geq 1,4$ (по значениям CoaguChek® XS). Анализ по методу Бленда-Альтмана совместно для случаев ЗС и кардиологии показал систематическую ошибку (разность средних эталонного лабораторного МНО – МНО по CoaguChek®) в -0,8. Это указывает, что значения, полученные от CoaguChek® XS, в большинстве случаев были выше по сравнению с эталонными лабораторными значениями. Кроме того, широкие 95% пределы согласия (от -4,1 до 2,6) позволяют предположить, что данные, полученные от системы CoaguChek® XS, клинически недостоверны, если ожидается высокий уровень значений МНО. Аналогичные результаты были отмечены при использовании системы i-STAT®

В качестве монитора коагуляции при ИМЛ в периоперативном режиме в педиатрических пациентах [1]. Хотя устройство i-STAT® выдавало достоверные значения при нормальном или слегка повышенном $\text{МНО} <2,0$, оно оказалось ненадежным при значениях $\text{МНО} \geq 2,0$. Разница между двумя устройствами состоит в том, что i-STAT®, как выяснилось, занижает значения МНО при лабораторном $\text{МНО} \geq 2,0$. В то время как система CoaguChek® XS в такой ситуации завышает значения МНО. Однако в предыдущем исследовании было ограниченное число значений $\text{МНО} \geq 2,0$ (семь из 169 проб крови, 4,1%).

При интраоперационном кровотечении еще одним способом контроля общего гемостатического статуса может быть тромбозлстография (TEG®) и тромбозластометрия (ROTEM®). Однако эти методы дорогостоящи, затратны по времени и сложны в интерпретации, т.е. требуют подготовленного персонала. Эти проблемы могут ограничить их широкое применение в операционных и периоперационном режиме. За рамками периоперационного периода МНО также используется для мониторинга пациентов, принимающих варфарин или сопутствующий пероральный антикоагулянт. В этих случаях значение МНО в основном поддерживается в диапазоне от 2,0 до 3,0. Поскольку успешное применение варфарина требует частого мониторинга и коррекции дозы для удержания МНО в указанных пределах, портативное устройство для измерения МНО приветствовалось бы. До операции это устройство ИМЛ могло бы послужить для анализа на антикоагулянтный статус у детей до поступления в операционную. Сообщается, что система CoaguChek® XS сильно коррелирует с лабораторными тестами в терапевтическом диапазоне значений, хотя при увеличении МНО разница между результатами CoaguChek® XS и лаборатории растет [5, 6]. По сравнению с предыдущими исследованиями наше исследование показало, что расхождения между результатами системы CoaguChek® XS и лаборатории начинаются на низких значениях МНО. Причиной этому может быть тот факт, что настоящее исследование проводилось в динамическом интраоперационном режиме, когда пациенты получали внутривенные вливания в зависимости от кровотечения или потери других объемов. Резкое изменение объемного статуса могло повлиять на

измерения ИМЛ по сравнению с исследованиями, проводимыми в амбулаторных пациентах, особенно с учетом небольшого размера когорты данного исследования.

Потенциальное ограничение настоящего исследования состоит в том, что для репрезентации пациентов с нарушениями функции свертывания крови использовались кардиологические случаи, хотя остаточный гепарин после ИК в этих случаях мог стать причиной систематической ошибки в результатах исследования. Хотя это может ограничивать генерализуемость пороговых значений МНО, обнаруженных в данном анализе, тем не менее важно давать количественное определение расхождению между значениями ИМЛ и лабораторными значениями МНО в присутствии таких факторов, искажающих результаты. Требуется дальнейшее исследование для верификации пределов точности системы CoaguChek® XS во время нарушения свертывания в отсутствие гепарина. Поскольку целью настоящего исследования была предварительная оценка точности устройства ИМЛ, данные, касающиеся кровопотери, введения жидкости и потенциального использования устройства в помощь при проведении трансфузионной терапии не включались в план настоящего исследования. Кроме того, важно отметить, что устройство ИМЛ CoaguChek® XS было разработано для мониторинга хронической перорально антикоагуляционной терапии варфарином, а не для оценки интраоперационных изменений функции свертывания крови. Неиспользование устройства в периоперационном режиме не изменяет его потенциальной пользы для других клинических сценариев.

В итоге, измерения МНО, полученные с помощью устройства ИМЛ CoaguChek® XS, продемонстрировали умеренную корреляцию с эталонными лабораторными значениями в нормальном диапазоне МНО (<2,0). Хотя значения ИМЛ и лаборатории адекватно коррелировали до порогового значения МНО 3,5, эта корреляция существенно ослабевала при более высоких значениях МНО, что означает, что данные, полученные от CoaguChek® XS, становились клинически недостоверными. Значения, полученные от CoaguChek® XS, в большинстве случаев были выше по сравнению с эталонными лабораторными значениями в настоящем исследовании. Хотя устройство ИМЛ обеспечивает быстрое получение результатов, эти результаты оказываются недостаточно точными, для того,

чтобы служить основанием для принятия клинического решения в случае, если ожидается повышенное МНО.

Благодарности Настоящее исследование профинансировано за счет гранта на внутрифакультетские клинические исследования от Национальной детской больницы, OSU CCTS, CTSA Grant (UL1TR001070).

Соответствие этическим стандартам

Конфликт интересов Авторы не имеют конфликта интересов по отношению к настоящему исследованию.

Литература

1. Spielmann N, Mauch JY, Madjdpour C, Schmugge M, Albisetti M, Weiss M, Haas T. Comparison of point-of-care testing (POCT): i-STAT® international normalized ratio (INR) vs reference laboratory INR in pediatric patients undergoing major surgery. *Pediatr Anesth*. 2011;21:1041–5.
2. Horlocker TT, Nuttall GA, Dekutoski MB, Bryant SC. The accuracy of coagulation tests during spinal fusion and instrumentation. *Anesth Analg*. 2001;93:33–8.
3. Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC 3rd, Shander A, Cooper D, Paidas MJ, Kessler CM, Holcomb JB, Lawson JH: Hemostasis Summit Participants. Hemostasis Summit Participants. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth Analg*. 2010;110:354–64.
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015;122:241–75.
5. Meneghelo ZM, Barroso CM, Liporace II., Cora AP. Comparison of the international normalized ratio levels obtained by portable coagulometer and laboratory in a clinic specializing in oral anticoagulation. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:536–43.
6. Biedermann JS, Leebeek FW, Buhre PN, de Lathouder S, Barends JP, de Maat MP, van der Meer FJ, Kruip MJ. Agreement between CoaguChek XS and STA-R Evolution (HepatoQuick) INR results depends on the level of INR. *Thromb Res*. 2015;136:652–7.

Перевод выполнила переводчик Касумова Флора Сейфаддиновна, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация
Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 4-733

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.

Д.Т. Леонова



Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 12 (двенадцать) листов.
Нотариус Д.Т. Леонова



From the Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark.
Address correspondence to Flemming Pociot, MD, DMSc, Steno Diabetes Center, Niels Steensensvej 2, DK-2820 Gentofte, Denmark. E-mail: fpoc@novo.dk.

Acknowledgments — J.J. is the recipient of a research grant from the University of Copenhagen. The Danish Diabetes Association and the Juvenile Diabetes Foundation International, the Per Henriksens Foundation, and Johan Otto Wroblewski's Foundation supported this work.

We thank Anna-Margrethe Flarup and Birgitte V. Hansen for skillful technical assistance.

References

1. Raj L, Baylis C: Glomerular actions of nitric oxide. *Kidney Int* 48:20–32, 1995
2. Xu W, Liu L, Emson PC, Harrington CR, Charles IG: Evolution of a homopurine-homopyrimidine pentanucleotide repeat sequence upstream of the human inducible nitric oxide synthase gene. *Gene* 204:165–170, 1997
3. Warpeha KM, Xu W, Liu L, Charles IG, Patterson CC, Ah-Fat F, Harding S, Hart PM, Chakravarthy U, Hughes AE: Genotyping and functional analysis of a polymorphic (CCTTT)(n) repeat of NOS2A in diabetic retinopathy. *FASEB J* 13:1825–1832, 1999
4. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19:410–415, 1981
5. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al.: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359:641–644, 1992
6. Tarnow L, Gluud C, Parving HH: Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 13:1125–1130, 1998
7. Pociot F, Hansen PM, Karlens AE, Langdahl BL, Johannesen J, Nerup J: TGF- β 1 gene mutations in insulin-dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9:2302–2307, 1998
8. Bataineh A, Raj L: Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension. *Kidney Int (Suppl.)* 68:S14–S19, 1998
9. Craven PA, Studer RK, Felder J, Phillips S, DeRubertis FR: Nitric oxide inhibition of transforming growth factor- β and collagen synthesis in mesangial cells. *Diabetes* 46:671–681, 1997

COMMENTS AND RESPONSES

Capillary Blood Volume and Pain Intensity Depend on Lancet Penetration

Pacaud et al. (1) aimed to study blood volumes and pain after skin punctures at two different depths. For this purpose, they used an older SoftTouch (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) lancing device with only one fixed penetration depth instead of a more modern device with several depth settings. The authors used this SoftTouch device with either the cap tightly screwed on or the cap unscrewed three-fourths of a turn, assuming that by unscrewing the cap, they would obtain a shallower penetration. However, in this device, the lancet is accelerated by the expanding spring until the shoulder of its plastic body hits the bottom of the cap. From there, it rebounds and is likewise retracted by the now-extended spring. The length that the lancet maximally protrudes from the cap is the nominal penetration depth; this should be largely independent of the setting of the cap and could only be influenced by the ratio between the kinetic energy of the advancing lancet and the retracting forces of the spring. We tested this assumption with a high-speed video camera measuring the actual lancet protrusion when this penetrated into a transparent silicon block at either cap setting (SoftTouch; lancet dimension 3.3×0.4 mm). When the cap was properly screwed on, we obtained a lancet protrusion of 1.85 mm. When the cap was unscrewed three-quarters of a turn (which corresponds to a lift of 0.7 mm), the lancet protrusion was 1.70 mm. This result supports our view that Pacaud et al. used nearly the same lancet protrusion for normal and shallow penetrations. Therefore, it is not surprising that the authors did not find different pain intensities for both cap settings. Consequently, their results do not diverge from earlier findings demonstrating a relationship between lancet protrusion and pain intensity (2), a result that has recently been confirmed (3). The important message inherent in the article of Pacaud et al. (1) is

the increase of capillary blood volumes in adolescents with growing age.

HEINRICH FRUHSTORFER, MD
GUNTHER SCHMELZEISEN-REDEKER, PHD
THOMAS WEISS

From the Institute of Physiology (H.F.), University of Marburg, Marburg; and Roche Diagnostics (G.S.-R., T.W.), Mannheim, Germany.

Address correspondence to Heinrich Fruhstorfer, MD, Institute of Physiology, University of Marburg, Deutschhastrasse 2, D-35033 Marburg, Germany.

H.F. receives funds from Roche Diagnostics for research on lancing devices. G.S.-R. and T.W. are employed by Roche Diagnostics.

References

1. Pacaud D, Lemay J-F, Buithieu M, Yale J-F: Blood volumes and pain following capillary punctures in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 22:1592–1594, 1999
2. Fruhstorfer H, Muller T, Scheer E: Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 2: Relation between penetration depth and puncture pain. *Practical Diabetes Int* 12:184–185, 1995
3. Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T: Capillary blood sampling: relation between lancet diameter, lancing pain and blood volume. *Eur J Pain* 3:283–286, 1999

Response to Fruhstorfer et al.

We would like to thank Dr. Fruhstorfer and his colleagues (1) for their interesting comments regarding our article on blood volumes and pain after capillary punctures in children and adolescents with diabetes (2). They suggest that the unscrewing of the cap of the Soft-Touch device (Roche Diagnostics) did not lead to a shallower penetration, as evidenced by their test with a silicon block.

While we unscrewed the cap of the SoftTouch device, the new version of this finger-poking device (BD Lancet Device; Becton Dickinson Canada, Mississauga, ON, Canada) uses the same approach with an adjustable tip. This new adjustable tip allows for a change in the length of the tip and presumably in the depth of the puncture. The distribution package advertises this device as having a controlled depth penetration. We believe that our approach did result in a lower penetration, as evidenced by the significantly reduced amounts of blood obtained with the

unscrewed cap (8.6 vs. 11.6 μ L; $P = 0.03$). The pertinence of the silicon simulation may depend on its resistance compared with that of normal tissue. We do agree, however, that the effects of unscrewing on the depth are difficult to predict since the lancet in spring-designed devices can reach the tip, although with a lower kinetic energy, and protrude the tip by the same length. The track-type lancet devices, which stop the lancet in its path independently of the cap, probably have greater accuracy in controlling depth of puncture.

As for the absence of a significant association between depth of puncture and pain in this pediatric population, it is possibly due to the multiple factors influencing pain perception in children.

Finally, we thank Fruhstorfer et al. (1) for highlighting the importance of our findings of small blood volumes after capillary punctures in younger children.

DANIELE PACAUD, MD
JEAN-FRANÇOIS YALE, MD

From the Alberta Children's Hospital (D.P.), University of Calgary, Calgary, Alberta; and the Royal Victoria Hospital (J.-F.Y.), McGill Nutrition and Food Science Centre, McGill University, Montréal, Québec, Canada.

Address correspondence to Jean-François Yale, MD, McGill Nutrition and Food Science Centre, Royal Victoria Hospital, 687 Pine Ave. W., Montréal, PQ, Canada. E-mail: yale@rvhmed.lan.mcgill.ca.

References

1. Fruhstorfer H, Schmelzels-Redeker G, Weiss T: Capillary blood volume and pain intensity depend on lancet penetration (Letter). *Diabetes Care* 23:562, 2000
2. Pacaud D, Lemay J-F, Buithieu M, Yale J-F: Blood volumes and pain following capillary punctures in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 22:1592-1594, 1999

Screening for Silent Myocardial Ischemia in Diabetic Patients

We read with great interest the recent article by Janand-Delenne et al. (1). They screened 203 diabetic patients for silent myocardial ischemia (SMI), using either exercise test (ET), thallium myocardial scintigraphy (TMS), or both, as recommended by the Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFE-

DIAM) guidelines (2). They found 32 patients (15.7%) with SMI. There were 26 patients who underwent a coronary angiography, which displayed significant lesions (i.e., stenosis $\geq 50\%$) in 19 patients (9.3%). Risk factors for this positive screening were peripheral artery disease, retinopathy, and familial history of coronary artery disease (CAD). We assessed in a hospital-based sample the same ALFEDIAM guidelines for screening of asymptomatic CAD among diabetic patients. We retrospectively studied 136 patients, 111 with type 2 diabetes (30 women and 81 men, regardless of the duration of diabetes) and 25 with type 1 diabetes (7 women and 18 men with a diabetes duration of ≥ 10 years), who underwent either an ET ($n = 54$) or TMS in first ($n = 82$) or second ($n = 9$) line. Screening was strictly positive (excluding doubtful results) in 17 cases (12.5 %). This result was confirmed by coronary angiography in 11 cases: 10 (8.1%) angiograms showed significant (i.e., stenosis $\geq 70\%$) coronary lesions, and 1 angiogram was negative (despite a positive ET). In the positive screening group, there was a significant ($P < 0.05$) difference for duration of diabetes (odds ratio [OR] 3.7), high blood pressure (OR 4.9), retinopathy (OR 4.4), a higher number of risk factors (OR 6.58), and microalbuminuria (OR 7.8). Moreover, 8 of 11 patients with significant stenosis upon coronary arteriography displayed severe lesions (5 patients with two-vessel lesions, 3 patients with three-vessel lesions). In conclusion, compared with the data of Janand-Delenne et al., we found a similar prevalence of SMI (12.5 vs. 15.7%) and significant coronary lesions (8.1 vs. 9.3%, though our criteria for positive results of coronary angiograms were more restrictive than those used by Janand-Delenne et al. [stenosis ≥ 70 vs. 50%]). However, we pointed out a different pattern of risk factors for SMI in our diabetic population: duration of diabetes, high blood pressure, presence of retinopathy and nephropathy, and a high number of risk factors were significantly linked to a positive screening of silent CAD. Additionally, in most of our cases, coronary angiograms displayed severe multivessel lesions. These combined results prompt us to carefully weigh cardiovascular risk factors for selective screening of SMI among diabetic patients.

ALEXANDRE FREDENRICH, MD
STÉPHANE CASTILLO-ROS, MD
SYLVIE HIERONIMUS, MD

MARCEL BAUDOUY, MD
MICHEL HARTEY, MD
BERTRAND CANIVET, MD

From the Departments of Diabetology (A.F., S.C., B.C.) and Cardiology (M.B.), Pasteur Hospital; and the Department of Endocrinology (S.H., M.H.), Archet Hospital, Nice, France.

Address correspondence to Alexandre Fredenrich, MD, Service de Diabétologie, Hôpital Pasteur, BP 69, 06002 Nice Cedex 1, France. E-mail: afredenrich@compuserve.com.

References

1. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 22: 1396-1400, 1999
2. Passa P, Drouin P, Issa-Sayegh M, Blasco A, Masquet C, Monassier JP, Paillole C: Coronaires et diabète. *Diabetes Metab* 21:446-451, 1995

Response to Fredenrich et al.

Fredenrich et al. (1) report results very similar to ours (2) in terms of prevalence of silent myocardial ischemia (SMI) in diabetic patients evaluated with the same procedure. In our study, presence of SMI was associated with retinopathy and a high number of cardiovascular risk factors. Moreover, Fredenrich et al. found a correlation with duration of disease and microalbuminuria. These slight differences may be explained by small methodological differences (their study is retrospective and was conducted in hospitalized patients, with probably more risk factors. Moreover, results in type 1 and type 2 diabetic patients are pooled). In fact, correlation between SMI and known cardiovascular risk factors and diabetes characteristics are very variable in the literature: for example, the Milan Study (3) did not find any link between microalbuminuria, retinopathy, and SMI, but patients with severe retinopathy had been excluded from the study, and correlation with hypertension was found only in men. It seems that the pattern of risk factors really depends on inclusion criteria and methods. However, these combined results from Nice and Marseille on the prevalence of SMI emphasize the need for screening SMI, even in diabetic patients with a "Mediterranean lifestyle."

VÉRONIQUE LASSMANN-VAGUE, MD

КОММЕНТАРИИ И ОТВЕТЫ

Диабетический центр им. Стено, Гентофте, Дания

Корреспонденция на имя Флемминга Покиота, ДМ, д.м.н., Диабетический центр имени Стено, ул. Нильса Стенсена 2, DK-2820 Гентофте, Дания.
E-mail: poc@novo.dk

Благодарственное слово- Дж.Дж. — получатель исследовательского гранта от Университета Копенгагена. Работа выполнена при поддержке Датской ассоциации диабетологов и Международного фонда детского диабета, Фонда Пера Хенриксена и Фонд Джона Отто Вроблевски.

Благодарим Анну-Маргрет Флэрап и Биргитту В. Хансен за квалифицированную техническую помощь.

Литература

1. Raji L, Baylis C: Glomerular actions of nitric oxide. *Kidney Int* 48:20–32, 1995
2. Xu W, Liu L, Emson PC, Harrington CR, Charles IG: Evolution of a homopurine-homopyrimidine pentanucleotide repeat sequence upstream of the human inducible nitric oxide synthase gene. *Gene* 204:165–170, 1997
3. Warpeha KM, Xu W, Liu L, Charles IG, Patterson CC, Ah-Fat F, Harding S, Hart PM, Chakravarthy U, Hughes AE: Genotyping and functional analysis of a polymorphic (CCTTT)(n) repeat of NOS2A in diabetic retinopathy. *FASEB J* 13:1825–1832, 1999
4. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19:410–415, 1981
5. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al.: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359:641–644, 1992
6. Tarnow L, Glud C, Parving HH: Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 13:1125–1130, 1998
7. Pociot F, Hansen PM, Karlsen AE, Langdahl BL, Johannesen J, Nerup J: TGF- β 1 gene mutations in insulin-dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9:2302–2307, 1998
8. Bataineh A, Raji L: Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension. *Kidney Int (Suppl.)* 68:S14–S19, 1998
9. Craven PA, Studer RK, Felder J, Phillips S, DeRubertis FR: Nitric oxide inhibition of transforming growth factor- β and collagen synthesis in mesangial cells. *Diabetes* 46: 671–681, 1997

[Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

Объем капиллярной крови и интенсивность боли зависят от глубины проникновения ланцета

Пакод и др. (1) изучали объемы крови и боль после проколов кожи на две разные глубины. Для этой цели они использовали более старый ланцет SoftTouch (производитель Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) с одной фиксированной глубиной проникновения вместо более современного устройства с настройками на несколько глубин. Авторы использовали устройство SoftTouch либо с плотно прикрученным колпачком, либо с колпачком, открученным на три четверти оборота, предполагая, что откручивая колпачок, они добьются менее глубокого проникновения. Однако в данном устройстве движение ланцета ускоряется растягивающейся пружиной до тех пор, пока кромка его пластикового корпуса не ударится о дно колпачка. Из этого положения он отскакивает и таким же образом убирается внутрь растянутой пружины. Максимальная длина выхода ланцета из колпачка равняется номинальной глубине проникновения; она, по большому счету, независима от настройки колпачка, и повлиять на нее может только соотношение между кинетической энергией выпускаемого ланцета и приложенной в обратном направлении силой пружины. Мы проверили это предположение с помощью высокоскоростной видеокамеры, измеряющей длину выхода ланцета во время прокалывания им прозрачного силиконового блока при обеих настройках (SoftTouch; размеры ланцета 3,3 x 0,4 мм). При плотно прикрученном колпачке мы получили длину выхода ланцета в 1,85 мм. При колпачке, открученном на три четверти оборота (что соответствует подъему в 0,7 мм), длина выхода ланцета составила 1,70 мм. Этот результат подтвердил наше мнение о том, что Пакод и др. использовали примерно одну и ту же длину выхода для проникновения на нормальную и малую глубину. Поэтому неудивительно, что авторы не обнаружили различий в интенсивности боли при двух настройках колпачка. Соответственно, их результаты не отличаются от более ранних выводов, демонстрирующих соотношение между длиной выхода ланцета и интенсивностью боли (2), которые были недавно подтверждены (3). Важным сообщением в статье Пакод и др. (1) является сообщение об увеличении объемов

капиллярной крови у подростков по мере увеличения возраста.

ГЕНРИХ ФРУСТОРФЕР, ДМ
ГЮНТЕР ШМЕЛЦАЙЗЕН-РЕДЕКЕР,
PHD
ТОМАС ВАЙСС

Институт физиологии (Г.Ф.) Университета Марбурга, Марбург и Roche Diagnostics (Г.Ш.-Р., Т.В.), Мангейм, Германия

Корреспонденция на имя Генриха Фрусторфера, ДМ, Институт физиологии, Университет Марбурга, Дойчауштрассе 2, D35033, Марбург, Германия.

Г.Ф. получает финансирование от Roche Diagnostics за исследование ланцетов. Г.Ш.-Р. и Т.В. являются работниками Roche Diagnostics.

Литература

1. Pacaud D, Lemay J-F, Buithieu M, Yale J-F: Blood volumes and pain following capillary punctures in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 22:1592–1594, 1999
2. Fruhstorfer H, Müller T, Scheer E: Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 2: Relation between penetration depth and puncture pain. *Practical Diabetes Int* 12:184–185, 1995
3. Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T: Capillary blood sampling: relation between lancet diameter, lancing pain and blood volume. *Eur J Pain* 3:283–286, 1999

Ответ Фрусторферу и др.

Мы хотели бы поблагодарить др. Фрусторфера и его коллег (1) за их интересный комментарий по поводу нашей статьи об объемах крови и боли после капиллярных проколов у детей и подростков с диабетом (2). Они предполагают, что откручивание колпачка устройства SoftTouch (производитель Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) не привело к уменьшению глубины проникновения, что подтверждается тестом на силиновом блоке.

В то время как мы откручивали колпачок устройства SoftTouch, в новой версии этого устройства для прокола пальца (Ланцет BD; производитель Becton Dickinson Canada, Миссиссога, Онтарио, Канада) используется тот же подход с регулированием накопника. Этот новый регулируемый накопник позволяет изменять длину наконечника и, предположительно, глубину прокола. В пакете для распространения данное устройство рекламируется как устройство с контролем глубины проникновения. Мы полагаем, что наш подход привел к уменьшению глубины проникновения, что подтверждается значительно меньшим количеством крови, полученной при

[подпись]

Биргит Гёбель (Birgit Göbel)

Глава подразделения диабета за пределами США

«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

енном колпачке (8,6 против 11,4; $P=0,03$). Уместность силиконового имитатора может зависеть от его сопротивляемости по сравнению с сопротивляемостью обычной ткани. Однако мы согласны, что влияние откручивания колпачка на глубину сложно предсказать, поскольку ланцет в подпружиненных устройствах может достичь наконечника, пусть и с меньшей кинетической энергией, и выйти за наконечник на ту же длину. Ланцеты с направляющими, которые останавливают ланцет на пути независимо от колпачка, возможно, более точны в плане контроля глубины прокола.

Что касается отсутствия существенной связи между глубиной прокола и болью у педиатрических пациентов, оно возможно из-за многих факторов, влияющих на восприятие боли детьми.

Мы благодарим Фрусторфера и др. (1) за подчеркивание важности нашего наблюдения о малых объемах крови после капиллярных проколов у детей младшего возраста.

ДАНИЭЛЬ ПАКОД, ДМ
ЖАН-ФРАНСУА ЙЕЛЬ, ДМ

Детская больница Альберта (Д.П.), Университет Калгари, Калгари, Альберта; и Больница Royal Victoria (Ж.-Ф.Й), Центр диетологии и науки о продуктах питания Макгилла, Университет Макгилла, Монреаль, Квебек, Канада.

Корреспонденция на имя Жана-Франсуа Йеля, ДМ, Центр диетологии и науки о продуктах питания Макгилла, Больница Royal Victoria, 687 Пайн Авеню В., Монреаль, Квебек Канада. E-mail: yale@rvhmed.lan.mcgill.ca.

Литература

1. Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T: Capillary blood volume and pain intensity depend on lancet penetration (Letter). *Diabetes Care* 23:562, 2000
2. Pacaud D, Lemay J-F, Buithieu M, Yale J-F: Blood volumes and pain following capillary punctures in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 22:1592-1594, 1999

Скрининг пациентов с диабетом на предмет «тихой» ишемии миокарда

Мы с большим интересом прочли недавнюю статью Жананд-Делен и др. (1). Авторы провели скрининг 203 пациентов с диабетом на предмет «тихой» ишемии миокарда (ТИМ) с помощью теста на физическую нагрузку (ТФН), сцинтиграфии миокарда с таллием (СМТ) или обоими методами по рекомендации в руководстве Франкоязычной Ассоциации изучения диабета и нарушений обмена веществ (ALFE-DIAM) (2). Они обнаружили 32 пациента (15,7%) с ТИМ. Из них 26 паци-

ентов прошли коронарную ангиографию, которая показала значительные повреждения (т.е. стеноз $\geq 50\%$) у 19 пациентов (9,3%). Факторами риска в пациентов с положительными результатами скрининга были заболевание периферических артерий, ретинопатия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) в семейном анамнезе. Мы оценили в больничных условиях те же руководства ALFEDIAM при проведении скрининга на бессимптомную ИБС среди пациентов с диабетом. Мы изучили ретроспективно 136 пациентов, из них 111 с диабетом II типа (30 женщин и 81 мужчина, независимо от продолжительности диабета) и 25 с диабетом I типа (7 женщин и 18 мужчин с продолжительностью диабета ≥ 10 лет), которые прошли либо ТФН ($n=54$), либо СМТ в первую ($n=82$) или вторую ($n=9$) очередь. Результаты скрининга были строго положительными (за исключением сомнительных) в 17 случаях (12,5%). Этот результат был подтвержден коронарной ангиографией в 11 случаях: 10 (8,1%) ангиограм показали значительные коронарные повреждения (т.е. стеноз $\geq 70\%$), и 1 ангиограмма была отрицательной (несмотря на положительный ТФН). В группе с положительными результатами скрининга наблюдалась существенная ($P<0,05$) разница в продолжительности диабета (отношение шансов [ОШ] 3,7), высоком кровяном давлении (ОШ 4,9), ретинопатии (ОШ 4,4) повышенном числе факторов риска (ОШ 6,58) и микроальбуминурии (ОШ 7,8). Кроме того, у 8 из 11 пациентов со значительным стенозом при коронарной ангиографии наблюдались серьезные повреждения (5 пациентов с повреждением двух сосудов, 3 пациента с повреждением трех сосудов). В заключении, по сравнению с данными Жананд-Делен и др., мы обнаружили аналогичную распространенность ТИМ (12,5 против 15,7%) и значительных коронарных повреждений (8,1 против 9,3%, хотя наши критерии положительных результатов коронарных ангиограм были более ограничительными, нежели критерии, Жананд-Делен и др. использованные [стеноз ≥ 70 против 50%]). Однако мы выявили иной рисунок факторов риска для ТИМ у наших пациентов с диабетом: продолжительность диабета, высокое кровяное давление, наличие ретинопатии и нефропатии и высокое число факторов риска были в большей степени связаны с положительным скринингом на бессимптомную ИБС. Кроме того, в большинстве наших случаев коронарные ангиограммы показали множественные тяжелые поражения сосудов. Эти объединенные результаты требуют тщательного взвешивания факторов риска сердечнососудистых заболеваний для избирательного скрининга на ТИМ среди пациентов с диабетом.

АЛЕКСАНДР ФРЕДЕНРИХ, ДМ

СТЕФАНИ КАСТИЛО-РОС, ДМ
СИЛЬВИ ХИЕРОНИМУС, ДМ
МАРСЕЛЬ БАДО, ДМ
МИШЕЛЬ ХАРТЕР, ДМ
БЕРТРАНД КАНИВЕ, ДМ

Отделения диabetологии (А.Ф., С.К., Б.К) и кардиологии (М.Б.), Больница Пастер; и Отделение эндокринологии (С.Х., М.Х.), Больница Арше, Ницца, Франция.

Корреспонденция на имя Александра Фреденриха, ДМ, Отделение диabetологии, Больница Пастер, BP 69,06002 Ницца, Франция. E-mail: afredenrich@compuserve.com.

Литература

1. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 22:1396-1400, 1999
2. Passa P, Drouin P, Issa-Sayegh M, Blasco A, Masquet C, Monassier JP, Paillole C: Coronaires et diabète. *Diabetes Metab* 21: 446-451, 1995

Ответ Фреденриху и др.

Фреденрих и др. (1) сообщают о результатах, очень близких к нашим результатам в плане преобладания «тихой» ишемии миокарда (ТИМ) у пациентов с диабетом, оцененных по той же процедуре. В нашем исследовании наличие ТИМ связывалось с ретинопатией и большим числом факторов риска сердечнососудистых заболеваний. Кроме того, Фреденрих и др. обнаружили корреляцию между продолжительностью заболевания и микроальбуминурией. Эти незначительные различия можно объяснить небольшими различиями в методологии (их исследование было ретроспективным и проводилось на стационарных пациентах, имеющих, вероятно, больше факторов риска. Кроме того, результаты по пациентам с диабетом I и II типа объединены). Фактически корреляция между ТИМ и известными факторами риска сердечнососудистых заболеваний очень изменчива в источниках: например, в Миланском исследовании (3) не обнаружено связи между микроальбуминурией, ретинопатией и ТИМ, но пациенты с тяжелой формой ретинопатии исключались из исследования, а корреляция с гипертензией была обнаружена только у муж-

чин. По видимому, структура факторов риска реально зависит от включения критериев и методов. Однако эти объединенные результаты из Ниццы и Марселя по преобладанию ТИМ подчеркивают необходимость в скрининге на ТИМ даже у пациентов с диабетом, ведущих «Средиземноморский образ жизни».

Перевод выполнила переводчик **Касумова Флора Сейфаддиновна**, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация
Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, **Леонова Дина Тановна**, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика **Касумовой Флоры Сейфаддиновны**.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № **4-730**.

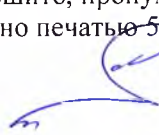
Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб.
00 коп.

Д.Т. Леонова



Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 5 (пять) листов.
Нотариус Д.Т. Леонова



See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/301572940>

Characterization and Clinical Trial of an Innovative High-Speed Lancing Device

Article Applied Sciences · April 2016

DOI: 10.3390/app6040111

CITATION

1

READS

26

5 authors, including:



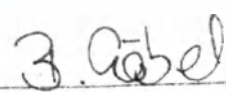
Yao-Jen Yeh

National Taipei University of Technology

3 PUBLICATIONS 1 CITATION

[SEE PROFILE](#)

Roche Diabetes Care GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim


Birgit Gobel
Head of Clinical Submission DC
Roche Diabetes Care

All content following this page was uploaded by Yao-Jen Yeh on 13 June 2016.

The user has requested enhancement of the downloaded file. All in-text references underlined in blue are added to the original document and are linked to publications on ResearchGate, letting you access and read them immediately.

Article

Characterization and Clinical Trial of an Innovative High-Speed Lancing Device

Ho Chang ^{1,*}, Yao-Jen Yeh ², Rahnfong Lee ³, Chia-Chun Lee ² and Jenq-Huey Shyu ²¹ Graduate Institute of Manufacturing Technology, National Taipei University of Technology, Taipei 10608, Taiwan² Graduate Institute of Mechanical and electrical Engineering, National Taipei University of Technology, Taipei 10608, Taiwan; john9317@yahoo.com.tw (Y.-J.Y.); super8860@gmail.com (C.-C.L.); jhshyu@ntut.edu.tw (J.-H.S.)³ Joinsoon Medical Technology Co., Ltd., New Taipei City 221, Taiwan; eglucose@gmail.com

* Correspondence: f10381@ntut.edu.tw; Tel.: +886-2-27712171; Fax: +886-2-27317191

Academic Editor: Chien-Hung Liu

Received: 22 February 2016; Accepted: 6 April 2016; Published: 18 April 2016

Abstract: An innovative high-speed lancing device has a lancet that moves so fast that it is not affected at all by the vibration of its spring, and does not pierce the skin repeatedly, greatly reducing the pain that is caused to diabetes mellitus (DM) patients during blood sampling. As revealed by experimental measurements of the acceleration of a lancet using an accelerometer, the lancet pierces the skin only once. The maximum acceleration and the instant piercing velocity of the lancet are 9.4 times and 1.78 times those of a conventional lancing device, respectively. Meanwhile, the period for which the lancet remains in the skin is 0.014 s shorter than that of the conventional lancing device. A clinical trial that involved 100 participants yielded statistical results concerning the numeric rating of pain scale (NRS) of pain intensity, which is internationally recognized as the pain with the highest validity, that showed that the NRS of participants who used the innovative high-speed lancing device was 2.65 less than that of those who used the conventional lancing device, and the duration of the pain after blood sampling was 76.1 min shorter.

Keywords: lancing device; self-monitoring of blood glucose (SMBG); accelerometer; numeric rating scale (NRS)

1. Introduction

In 2015, the number of diabetes mellitus (DM) patients globally exceeded 400 million people. To control their physical condition, DM patients must use a blood glucose meter to perform self-monitoring of blood glucose (SMBG) many times daily. The first step in SMBG is to collect several microliters of blood from a blood capillary. This step requires the use of piercing device to perform an invasive act into a finger or another part of the body. Although only a very small amount of blood is required, the pain and psychological barrier of piercing are the main causes of the failure of general DM patients to fail to perform SMBG as frequently as required by their doctors [1–4].

According to the relevant literature, to reduce the pain that is caused by piercing, many SMBG methods have been developed, as follows. (1) Change the shape and bevel angle of the lancet tip to reduce the size of the wound that is produced by piercing [5,6]. (2) Coat the lancet surface with a special material to reduce the friction between the skin and the lancet and thereby to reduce pain [7]. (3) For patients with various skin conditions, use a lancing device with an adjustable piercing depth or with a small lancet diameter. For example, when sampling blood from babies with thin skin, the depth of piercing depth of the lancet on can be adjusted to reduce the pain caused [8–10]. (4) Change the mechanical design of the lancing device to reduce the vibration of the lancet to cause a smaller

wound [11–15]. Reducing both the period for which the lancet remains in the skin and the number of piercings of the skin will be very helpful in reducing the pain that is caused by the lancet during blood sampling [16,17]. However, the above improvements cannot ensure that the lancet pierces the skin only once after the finger is pricked. Additionally, the piercing velocity, piercing acceleration and duration of puncture have not been analyzed.

The main purpose of this study was to significantly reduce pain in the blood sampling process and shorten the duration of the pain after blood sampling. Motivated by the inadequacy of the relevant literature and defects in the marketed lancing devices, this work develops an innovative high-speed lancing device, which has the characteristic that when it pricks a finger, the lancet pierces the skin only once and remains in the skin for an extremely short period, enabling the sampling of the blood to be completed rapidly. The innovative high-speed lancing device is compared with a common, commercially available lancing device. Furthermore, clinical trials that involve a questionnaire survey to elucidate the pain index are performed to prove further that the innovative high-speed lancing device can reduce the pain level of diabetes patients during the blood sampling process [18,19].

2. Experimental Details

2.1. Lancing Device Principle

The internal structure of a conventional lancing device comprises a main carrying pillar, a lancet holder and a spring. The compressive force of the spring is used to generate a puncture force. To prevent the lancet from moving as the spring vibrates, the spring of the new lancing device is separated from the lancet holder. The major difference from the conventional lancing device is that the front end of its main carrying pillar is attached to an iron cube of greater mass, which is also connected to the spring to form a single structure. Figure 1 compares the internal structures of the conventional lancing device and the high-speed lancing device. As presented in Figure 1, the high-speed lancing device is designed with its spring separate from its lancet, and an iron cube of greater mass is attached to the spring. The metallic block has a mass of 1.2 g, and the lancet holder has a mass of 0.54 g. The specifications of its spring are those of the marketed lancing device, whose spring is made of piano wire, with a wire diameter of 0.6 mm, an outer diameter of 6.1 mm, an effective coil number of 20, a free length of 32 mm, a k value of 0.113 kgf/mm, and a required load force of 1.2 kgf. The conventional device used in this study is Sterolance (SHILI Co., Ltd., Taiwan). The lancet used in the high-speed lancing device has the same specifications as the commercially available lancing device, and both are Easy Touch 28 gauge lancets (MHC Medical Products, Fairfield, OH, USA).

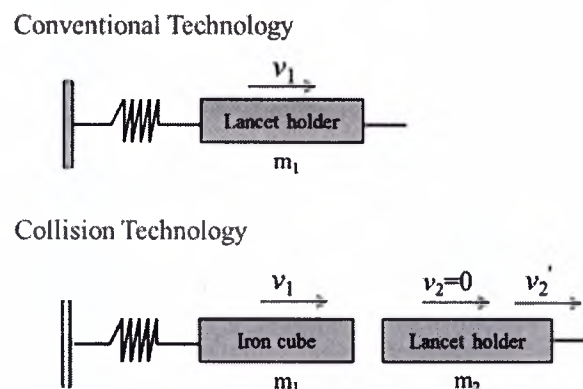


Figure 1. Comparison of main internal structures of conventional lancing device and high-speed lancing device.

After the high-speed lancing device pricks a finger, its iron cube instantly strikes the lancet holder. From one-dimensional elastic collision theory, Equation (1) gives the velocity of the iron cube (v_1') and the velocity of lancet holder (v_2') after striking.

$$\begin{cases} v_1' = \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_1 + \frac{2m_2}{m_1 + m_2} v_2 \\ v_2' = \frac{2m_1}{m_1 + m_2} v_1 - \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_2 \end{cases} \quad (1)$$

Under the special conditions of elastic collision, the following three situations may pertain.

- (1) If $m_1 = m_2$, then

$$\begin{cases} v_1' \cong v_1 \\ v_2' \cong 2v_1 \end{cases} \quad (2)$$

- (2) If $m_1 > m_2$ and $v_2 = 0$, then

$$\begin{cases} v_1' = \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_1 + \frac{2m_2}{m_1 + m_2} v_2 \\ v_2' = \frac{2m_1}{m_1 + m_2} v_1 - \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_2 \end{cases} \quad (3)$$

- (3) If $m_1 \gg m_2$ and $v_2 = 0$, then

$$\begin{cases} v_1' \cong v_1 \\ v_2' \cong 2v_1 \end{cases} \quad (4)$$

From supposition (3) above, if the mass (m_1) of the iron cube (impactor) considerably exceeds that of the lancet holder (m_2), then after striking, the velocity of lancet holder is close to double the velocity of the conventional lancing device, implying that the lancet of the high-speed lancing device exhibits high-speed motion. Since the spring and the lancet holder are designed to be separate, after the lancing device strikes a finger, its lancet is not affected by the to-and-fro vibration of the spring, and so it pierces the skin only once. Therefore, the duration of the lancet in the skin can be greatly shortened, and the pain is greatly reduced.

In this work, an accelerometer is used to measure the slight motion of the lancet, and acquisition schemes are used to obtain its acceleration. In Figure 2, which presents the setup of the experiment for measuring the acceleration measurement of the lancing device, hop (1) clamps a lancing device (2), and an accelerometer (3) is used to measure the acceleration of the lancet immediately after it strikes the lancing device. The acceleration and velocity data are transmitted to an acquisition device (4), which is connected to a computer (5). Subsequent analysis is performed using Pico Scope 6 (2013, PICO Technology, Eaton Socon, England) and Matlab software packages (Version 7, The MathWorks, Natick, MA, USA, 2014). The sampling interval of the acquisition device, which is set using the analytical software Pico Scope 6, is $2 \mu\text{s}$, so 500,000 samples are taken per second, and continual sampling is used. In addition, each experiment is performed in triplicate, and the mean of the measurements is used in the subsequent calculations.

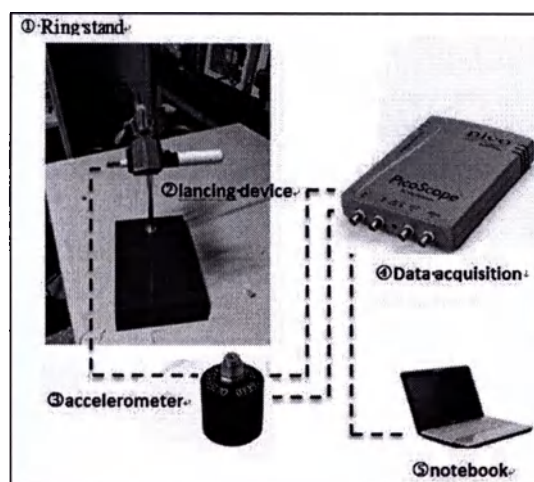
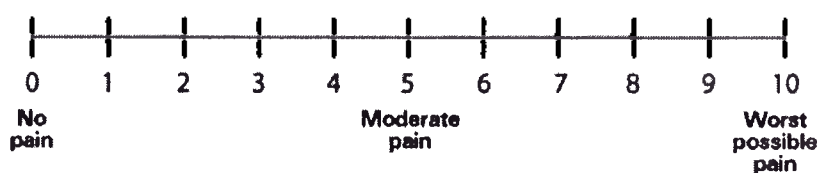


Figure 2. Experimental setup for testing performance of high-speed lancing device.

2.2. Clinical Study

The numeric rating scale (NRS) is used herein to evaluate pain. Figure 3 presents the use of the NRS in this study to evaluate pain levels, and the duration of the pain that is associated with the wound. The NRS quantifies the amount of pain felt, as self-assessed by users when they feel the most pain. The NRS runs from 0 to 10 to represent pain levels. A low score indicates that the user feels little pain. The lancing device produces not only acute pain during piercing, but also the pain that is caused by destruction of blood vessels and soft tissue in an inner layer of the skin, which persists for some time following blood sampling. Therefore, the time that is required for wound healing depends on the pricking and piercing conditions. Every period of 15 min after blood sampling is a potential period of pain. Participants can specify one of seven ranges of the period of pain. Additionally, in the test of the performance of the lancing device, Sample A is a conventional lancing device, and Sample B is the new high-speed lancing device.

A. Numeric Rating Scale (NRS)



Please point to the position on the line between 0-10 to indicate how much pain they are currently feeling.

B. How long will the pain last after using this lancing device?

- ☐ 0~15 min
 ☐ 15~30 min
 ☐ 30~60 min
 ☐ 1~2 h
 ☐ 2~4 h
☐ 4~6 h
☐ other: _____ h

Figure 3. Numeric rating scale (NRS) and available periods of pain associated with wound.

One hundred people participated in the clinical trials and questionnaire survey. The DM participants were randomly collected from type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM) patients, and were

all frequent users of SMBG. Visually impaired DM patients and those who had participated in a similar experiment were excluded. In addition, none of the participants had any blood disease, such as anemia, white blood cell disorders, or coagulation abnormalities, *etc.* Of the 100 participants, 61 were male (61%) and 39 were female (39%). The mean age of the participants was 32.25 years old ($SD = 21.2$), and the highest proportion, 30%, were aged 21 to 30. Table 1 presents the age distribution of the participants.

Table 1. Age distribution of the participants taking clinical trials of pain ($N = 100$).

Variables (Age)	Number (n)	%
Below 20	10	10%
21–30	30	30%
31–40	23	23%
41–50	24	24%
51–60	10	10%
Above 61	3	3%

3. Results and Discussion

3.1. Characterization of Innovative High-Speed Lancing Device

Figure 4a presents the 3D structurally expanded view of the new lancing device. Figure 4b presents a simulation of its 3D assembly. The actual dimensions of the finished product are a length of 105 mm, an outer diameter of 16 mm, and a mass of 15.5 g.

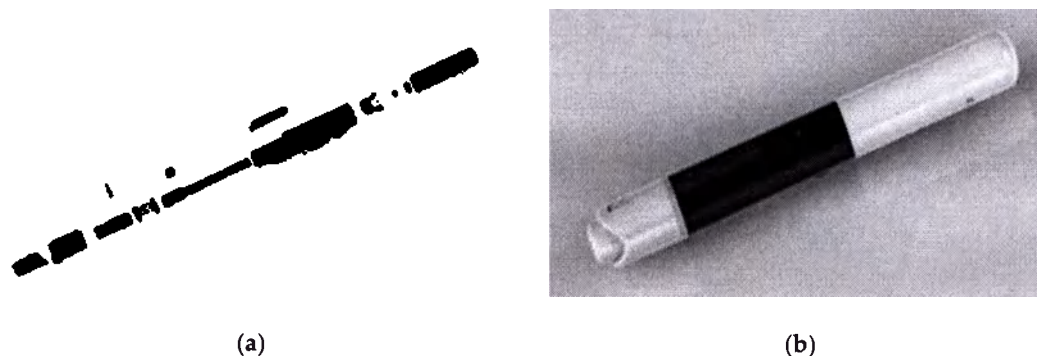


Figure 4. Innovative high-speed lancing device: (a) structurally expanded view; (b) schematic 3D assembly.

Following the accelerometer experiment, the measured accelerations of the lancet after the lancing devices are used to prick fingers are compared, as presented in Figure 5a. Figure 5a reveals that the acceleration of the conventional lancing device is 0.236 m/s^2 , and the lancet clearly vibrates four times as the spring vibrates. The high-speed lancing device has an acceleration of 2.23 m/s^2 , which is 9.4 times that of the conventional lancing device, and its lancet reaches a stable state very rapidly after the first piercing. Integrating the acceleration signals with respect to time in Matlab yields velocity in the time domain. As presented in Figure 5b, the maximum velocity with which the conventional lancing device pierces the skin is 1.468 m/s , and the maximum velocity at which the high-speed lancing device does so is 2.62 m/s , which is 1.78 times the former. From here, the developed high-speed lancing device has an iron cube of greater mass to strike the lancet holder, so the lancet pierces at a higher speed. Integrating velocity with respect to time yields the relationship between the displacement of lancet and time, which is plotted in Figure 5c. In Figure 5c, the displacement of 5.5 mm corresponds to the position where the lancing device, attached to a rotational cap, comes in contact with the skin. As revealed by the figure, the conventional lancing device pierces the skin three times, and the lancet

remains in the skin for a total duration of 0.018 s. The lancet of the high-speed lancing device pierces the skin only once, and remains in the skin for only 0.004 s, which is 0.014 s less than the former value. Since the lancet of the new high-speed lancing device pierces the skin only once and stays in the skin for a much shorter period than does that of the conventional device, the pain is expected to be much less and the healing time of the wound shorter. The commonly marketed lancing device is sold at USD 13–50. The prepared high-speed lancing device, due to its simple structure, has its cost lower than conventional lancing device, but its functions surpass all other lancing devices produced by internationally famous pharmaceutical company.

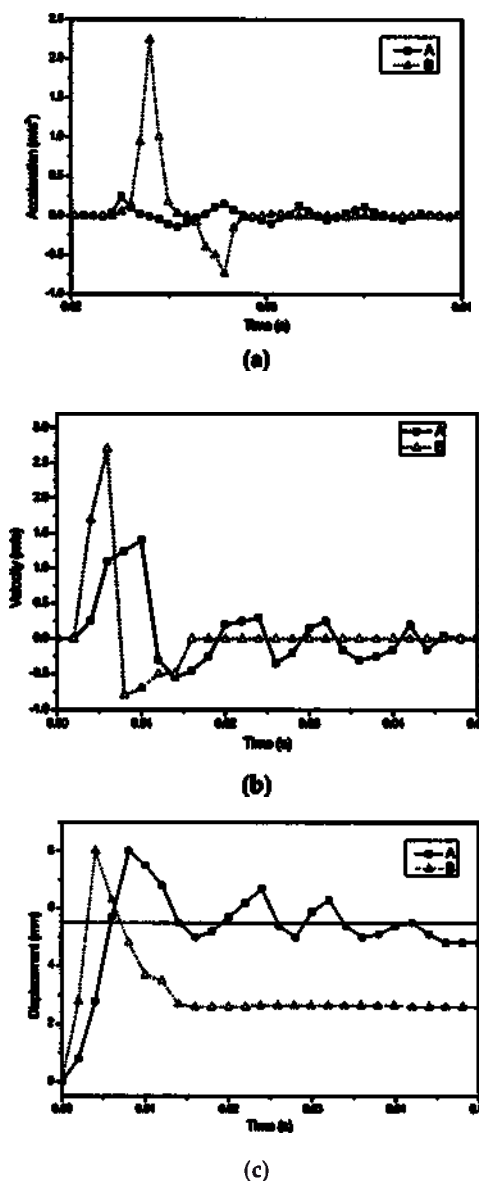


Figure 5. Relationships between (a) acceleration, (b) velocity, (c) displacement, and time after two types kinds of lancing device prick a finger.

3.2. Results of Clinical Trial

The test results were analyzed in SPSS. Table 2 presents the statistical results concerning the pain index and the duration of pain in the experiment in which both types of lancing device were used.

Figure 6a compares the values of the pain index on the numeric rating scale (NRS) obtained using the two types of lancing device. From Table 2 and Figure 6a, the mean NRS score for Sample A is 6.46, and that for Sample B is 3.81, which is 2.65 less than the former value. Therefore, the conventional lancing device gives participants greater pain, whereas the high-speed lancing device causes only slight pain. Most participants selected an NRS score of 2. Table 2 reveals that the 95% confidence intervals for Samples A and B are 6.01–6.90 and 3.24–4.35, respectively. Figure 6b compares the durations of pain time after the two types of lancing device were used for sampling blood. When Sample A was used for sampling blood, the wound caused no pain after an average of 129.5 min. When Sample B was used, the pain completely disappeared approximately 53.4 min after blood sampling—76.1 min sooner than when Sample A was used. The duration of the pain was therefore only 0.41 times that obtained when Sample A was used. Most participants stated that pain disappeared 30 min after blood sampling. Table 2 reveals that the 95% confidence intervals for Samples A and B are 83.9–160 and 37.9–68.8, respectively. As proved by the above pain evaluation experiment, not only is the pain index obtained using the new high-speed lancing device much lower than that obtained using the conventional lancing device, but also the duration of the pain was much lower.

Table 2. Statistical results of pain experiment using two types of lancing device.

Variables	Pain level $M \pm SE$	95% CI
NRS		
Sample A	6.46 ± 0.22	6.01–6.90
Sample B	3.81 ± 0.27	3.24–4.35
Pain duration time		
Sample A	129.5 ± 15	83.9–160
Sample B	53.4 ± 7.67	37.9–68.8

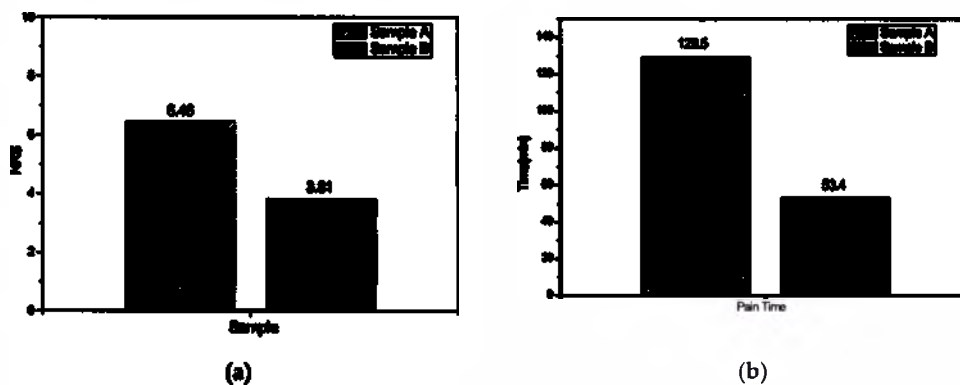


Figure 6. Comparison of (a) pain index, (b) duration of pain after blood sampling in pain evaluation experiment using two types of lancing device.

4. Conclusions

The new high-speed lancing device effectively overcomes the shortcomings of the marketed conventional lancing device, which pierces the skin several times owing to vibration of the spring, and so it causes much less pain in the blood sampling process. Measurements of the acceleration of this innovative high-speed lancing device and the results of a clinical trial support the following conclusions.

(1) After the conventional lancing device pricks a finger, its lancet pierces the skin three times, whereas the lancet of the new high-speed lancing device pierces the skin only once. The acceleration and velocity of the lancet of the new high-speed lancing device are 9.4 and 1.78 times those of the

conventional lancing device, respectively. The lancet of the innovative high-speed lancing stays in the skin for 0.014 s less than that of the conventional lancing device.

(2) From the statistical results of the clinical trials, the mean NRS score for the pain of the users of the new high-speed lancing device is 3.81, which is 2.65 less than that of those of the conventional lancing device, and the duration of the pain after blood sampling is 53.4 min, which is 0.41 times that obtained using the conventional lancing device.

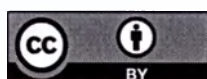
Acknowledgments: The authors would like to thank the Ministry of Science and Technology of the Republic of China, Taiwan, for financially supporting this research under Contract No. NSC 102-2221-E-027-012.

Author Contributions: Yao-Jen Yeh is a consultant for, and supervised, this research. Ho Chang is the main author of the manuscript and advised on the experiments. Rahnfong Lee and Jenq-Huey Shyu conceived and designed the simulation. Chia-Chun Lee carried out the experiments and assisted in the research.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Laffel, L. Improved accuracy of continuous glucose monitoring systems in pediatric patients with diabetes mellitus: Results from two studies. *Diabetes Technol. Ther.* **2016**, *18*, S223–S233. [CrossRef] [PubMed]
2. Klonoff, D.C. Improving the safety of blood glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2011**, *5*, 1307–1311. [CrossRef] [PubMed]
3. Heinemann, L. Finger pricking and pain: A never ending story. *J. Diabet. Sci. Technol.* **2008**, *2*, 919–921. [CrossRef]
4. Heinemann, L.; Boecker, D. Lancing: Quo vadis? *J. Diabetes Sci. Technol.* **2011**, *5*, 996–981. [CrossRef]
5. Wang, Y.; Chen, R.K.; Tai, B.L.; McLaughlin, P.W.; Shih, A.J. Optimal needle design for minimal insertion force and bevel length. *Med. Eng. Phys.* **2014**, *36*, 1093–1100. [CrossRef] [PubMed]
6. Wang, Y.; Tai, B.L.; Chen, B.L.; Shih, A.J. The needle with lancet point: Geometry for needle tip grinding and tissue insertion force. *J. Manuf. Sci. Eng.* **2013**. [CrossRef]
7. Flora, B.A.; Ruggiero, J.E. Multiple Tip Lancet. 1771112 A2, 11 April 2007.
8. Fruhstorfer, H.; Schmelzeisen-Redeker, G.; Weiss, T. Capillary blood sampling: Relation between lancet diameter, lancing pain and blood volume. *Eur. J. Pain* **1999**, *3*, 283–286. [CrossRef]
9. Arendt-Nielsen, L.; Egekvist, H.; Bjerring, P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens. Motor Res.* **2006**, *23*, 37–43. [CrossRef] [PubMed]
10. Christopher, R. Lancing Device. 20080082117 A1, 3 April 2008.
11. Kuhr, H.J.; Forster, R. Device for Withdrawing Blood for Diagnostic Applications. 7322998 B2, 29 January 2008.
12. Robert, U. Lancing Device with Dampener. 1810616 B1, 2 December 2009.
13. Prais, E.; Sams, R.S.; Yao, S. Lancing Device. 20140276221 A1, 18 September 2014.
14. Ruan, T.; Hoover, S. Lancing Device. 20140107689 A1, 17 April 2014.
15. Lai, S.K.; Yeo, C.K. Lancing Device for Minimizing Pain. 20100145377 A1, 10 June 2010.
16. Kocher, S.; Tshiang, T.J.K.; Koubek, R. Comparison of lancing devices for self-monitoring of blood glucose regarding lancing pain. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2009**, *3*, 1136–1143. [CrossRef] [PubMed]
17. Ginsberg, B.H.; Shemain, A.; Pynes, M.K.; Wallace, D.A.; Pineau, M. Evaluating the OneTouch® Delica™: A Low-pain lancing system for self-monitoring of blood glucose. *Postgrad. Med.* **2011**, *123*, 92–98. [CrossRef] [PubMed]
18. Huskisson, E.C. Measurement of pain. *Lancet* **1974**, *2*, 1127–1131. [CrossRef]
19. Liao, Y.M. Validation of the Chinese Version Behavioral Pain Scale. Master Thesis, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, April 2007.



© 2016 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC-BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Перевод с английского языка на русский язык

Характеристика и клинические испытания инновационного высокоскоростного скарификатора

Статья в Журнале Applied Sciences – Апрель 2016

DOI: 10.3390/app6040111

ЦИТАТЫ

1

ОЦЕНКИ

26

5 авторов, включая:

Яо-Джен Йе

Национальный технологический университет Тайбэя

3 ПУБЛИКАЦИИ 1 ЦИТИРОВАНИЕ

СМ. ПРОФИЛЬ

{Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)}

{подпись}

Биргит Гёбель (Birgit Göbel)

Глава подразделения диабета за пределами США

«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

Все материалы, представленные далее, были опубликованы Яо-Джен Йех 13 июня 2016 года.

Пользователь запросил возможность изменения загруженного файла. Все ссылки в тексте, обозначенные синим цветом, были возвращены в исходный документ и ссылаются на публикации в сети ResearchGate, что позволяет сразу ознакомиться с ними.

Характеристика и клинические испытания инновационного высокоскоростного скарификатора

Хо Чанг^{1,*}, Яо-Жень Йе², Ранфон Ли³, Чиа-Чун Ли² и Дженк-Хьюй Шью²

1 Выпускник Института технологии производства, Национальный Тайбэйский технологический университет, Тайбэй, 10608, Тайвань

2 Выпускник Института механической и электрической инженерии, Национальный Тайбэйский технологический университет, Тайбэй, 10608, Тайвань;

john9317@yahoo.com.tw (Y.-J.Y.);

super8860@gmail.com (C.-C.L.);

jhshyu@ntut.edu.tw (J.-H.S.)

3 Компания Joinsoon Medical Technology Co., Ltd., Нью тайбэй сити 221, Тайвань;

eglucose@gmail.com

* Корреспонденция: fl0381@ntut.edu.tw; Тел.: + 886-2-27712171; Факс: + 886-2-27317191

Академический редактор: Цзянь-Хун Лю

Поступление в редакцию: 22 февраля 2016

Принято: 6 апреля 2016

Опубликовано: 18 апреля 2016

Краткое содержание: Инновационный высокоскоростной скарификатор оснащен ланцетом, который движется настолько быстро, что на него совсем не воздействует вибрация его пружины, кроме этого он не прокалывает кожу повторно, что значительно уменьшает боль у пациента с сахарным диабетом (СД) во время забора крови. Как показали экспериментальные измерения ускорения ланцета с помощью акселерометра, ланцет прокалывает кожу пациента только один раз. Максимальное ускорение и мгновенная скорость прокалывания в 9,4 раза и в 1,78 раз выше, чем у обычного прокалывающего устройства, соответственно. В то же время, период времени, в течение которого ланцет остается в коже на 0,014 сек короче, чем у обычного прокалывающего устройства. В результате клинического испытания, в котором принимали участие 100 участников, были получены статистические результаты цифровой рейтинговой шкалы боли (NRS), которая признана на международном уровне, как боль с наивысшей достоверностью, которые показали, что показатель NRS у участников, которые использовали инновационный высокоскоростной скарификатор, был на 2,65 меньше, чем у тех, которые пользовались обычным прокалывающим устройством, а продолжительность боли после забора крови была на 76,1 мин короче.

Ключевые слова: прокалывающее устройство; самоконтроль глюкозы крови (SMBG); акселерометр; цифровая рейтинговая шкала (NRS)

1. Введение

В 2015 году число пациентов с сахарным диабетом (СД) в мире превысило 400 миллионов человек. Для контроля своего физического состояния, пациенты с СД должны использовать глюкометр для самоконтроля уровня глюкозы крови (SMBG) на ежедневной основе. Первым шагом в SMBG является сбор нескольких микролитров крови из кровяного капилляра. Для данного этапа необходимо использовать прокалывающее устройство для выполнения инвазивного воздействия на палец или на другую часть тела. Несмотря на то, что для SMBG требуется очень небольшое количество крови, часто основной причиной неудачи при выполнении прокалывания у пациентов с СД в соответствии с частотой, рекомендуемой врачами, является боль и психологический барьер. [1-4].

Согласно соответствующей литературе, для того, чтобы уменьшить боль, вызванную прокалыванием, было разработано много методов SMBG. (1) Изменение формы и угла скоса кончика ланцета для уменьшения размера раны, которая возникает при прокалывании [5,6]. (2) Покрытие поверхности ланцета специальным материалом, чтобы уменьшить трение между кожей и ланцетом и тем самым уменьшить боль [7]. (3) Для пациентов с разным состоянием кожи следует использовать прокалывающие устройство с регулируемой глубиной прокола или с небольшим диаметром ланцета. Например, при взятии крови у младенцев с тонкой кожей глубину прокола ланцетом можно отрегулировать для уменьшения боли [8-10]. (4) Изменение механической конструкции прокалывающего устройства для уменьшения вибрации ланцета используется для того, чтобы уменьшить рану от прокалывания [11-15].

Сокращение времени в течение, которого ланцет находится в коже и количество проколов, также способствует уменьшению боли во время взятия крови [16,17]. Однако вышеуказанные модификации не могут гарантировать, что ланцет проколёт кожу только один раз. Кроме того, невозможно будет проанализировать скорость прокалывания, ускорение и продолжительность пункции.

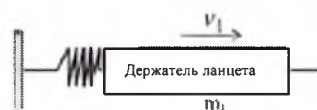
Основной целью данного исследования было добиться значительного уменьшения боли в процессе забора крови и сокращения продолжительности боли после взятия крови. Руководствуясь неадекватностью соответствующей литературы и дефектами продаваемых прокалывающих устройств, в данной работе было рассмотрено инновационный высокоскоростной скарификатор, который характеризуется тем, что при уколе пальца ланцет проникает в кожу только один раз и остается в коже в течение чрезвычайно короткого времени, что позволяет быстро осуществить процесс забора крови. Было проведено сравнение инновационного высокоскоростного скарификатора с обычным коммерчески доступным прокалывающим устройством. Кроме того, были проведены клинические испытания, которые включали анкетирование для выявления индекса боли, чтобы доказать, что инновационный высокоскоростной скарификатор может снизить уровень боли у пациентов с диабетом во время процесса забора крови [18,19].

2. Детали эксперимента

2.1. Принцип действия прокалывающего устройства

Внутренняя структура обычного прокалывающего устройства включает в себя основную несущую колонку, держатель ланцета и пружину. Сжимающая сила пружины используется для создания пробивной силы. Чтобы предотвратить движение ланцета при вибрации пружины, пружина нового прокалывающего устройства отделена от держателя ланцета. Основное отличие данного устройства от обычного прокалывающего устройства заключается в том, что передний конец его основной несущей колонки прикреплен к железному кубу большей массы, который в свою очередь соединен с пружиной для образования единой конструкции. На Рисунке 1 приведено сравнение внутренней структуры обычного прокалывающего устройства и инновационного высокоскоростного скарификатора. Как показано на Рисунке 1, инновационный высокоскоростной скарификатор сконструирован таким образом, что пружина отделена от ланцета, а к самой пружине крепится железный куб большей массы. Масса металлического блока – 1,2 г, а масса держателя ланцета – 0,54 г. Характеристики его пружины такие же, как и у продаваемого прокалывающего устройства, пружина которого изготовлена из струнной проволоки диаметром 0,6 мм, наружным диаметром 6,1 мм, эффективным числом катушек 20, свободной длиной 32 мм, значением k равному 0,113 кгс/мм и требуемом усилии нагрузки 1,2 кгс. Обычное устройство, используемое в данном исследовании, называется Sterolance (Компания Shili Co., Ltd, Тайвань). Ланцет, используемый в инновационном высокоскоростном скарификаторе, имеет те же характеристики, что и коммерчески доступное прокалывающее устройство и оба из них являются ланцетами Easy Touch 28 калибра (Компания MNC Medical Products, Фэрфилд, штат Огайо, США).

Обычная технология



Предложенная технология

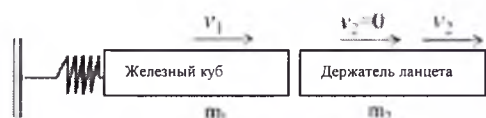


Рисунок 1. Сравнение основных внутренних конструкций обычного прокалывающего устройства и инновационного высокоскоростного скарификатора

После прокола пальца инновационным высокоскоростным скарификатором, железный куб в тот же момент ударяется о держатель ланцета. Исходя из теории об одномерном упругом столкновении в Уравнении (1) представлена скорость железного куба (v_1) и скорость держателя ланцета (v_2) после удара.

$$\begin{cases} v_1' = \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_1 + \frac{2m_2}{m_1 + m_2} v_2 \\ v_2' = \frac{2m_1}{m_1 + m_2} v_1 - \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_2 \end{cases} \quad (1)$$

В соответствии с особыми условиями упругого столкновения могут иметь место следующие три ситуации

(1) Если $m_1 = m_2$, тогда

$$\begin{cases} v_1' \cong v_1 \\ v_2' \cong 2v_1 \end{cases} \quad (2)$$

(2) Если $m_1 > m_2$, и $v_2 = 0$, тогда

$$\begin{cases} v_1' = \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_1 + \frac{2m_2}{m_1 + m_2} v_2 \\ v_2' = \frac{2m_1}{m_1 + m_2} v_1 - \frac{m_1 - m_2}{m_1 + m_2} v_2 \end{cases} \quad (3)$$

(3) Если $m_1 \gg m_2$, и $v_2 = 0$, тогда

$$\begin{cases} v_1' \cong v_1 \\ v_2' \cong 2v_1 \end{cases} \quad (4)$$

Исходя из предположения (3) выше, если масса (m_1) железного куба (ударника) значительно превышает массу держателя ланцета (m_2), то после удара скорость держателя ланцета примерно равна удвоенной скорости обычного прокалывающего устройства, что подразумевает под собой, что ланцет инновационного высокоскоростного скарификатора будет демонстрировать высокоскоростное перемещение. Поскольку пружина и держатель ланцета сконструированы таким образом, что они не зависят друг от друга, после того, как прокалывающее устройство выполнило прокол пальца, вибрации пружины в разные стороны не влияют на его ланцет, и поэтому он прокалывает кожу только один раз. Таким образом, длительно пребывания ланцета в коже может быть значительно сокращена, а боль от прокалывания значительно уменьшена.

В данной работе акселерометр используется для измерения легкого движения ланцета, а схемы комплектования используются для получения его ускорения. На Рисунке 2, на котором представлены настройка устройства для выполнения эксперимента по измерению ускорения прокалывающего устройства, видно, что транзитный сегмент (1) зажимает прокалывающее устройство (2), а акселерометр (3) используется для измерения ускорения ланцета сразу после того как он ударяется о прокалывающее устройство. Данные ускорения и скорости передаются на приемное устройство (4), которое соединено с компьютером (5). Последующий анализ выполняется с помощью программных пакетов Pico Scope 6 (2013, PICO Technology, Eaton Socon, England) и программных пакетов Matlab (Версия 7, Компания MathWorks, Натик, штат Массачусетс, США, 2014). Интервал отбора проб приемного устройства, который устанавливается с помощью аналитического программного обеспечения Pico Scope 6, составляет 2 мкс, поэтому за одну секунду можно выполнить 500000 проб. При этом будет использоваться непрерывный отбор проб. Кроме того, каждый эксперимент выполняется в трех экземплярах, а среднее значение измерений используется в последующих расчетах.

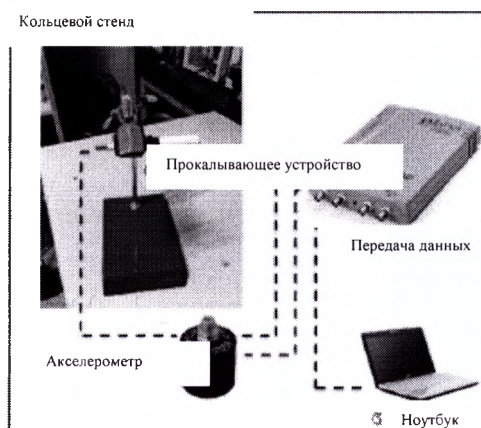
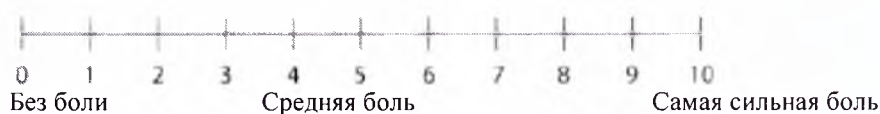


Рисунок 2. Экспериментальная настройка для выполнения тестирования производительности высокоскоростного скарификатора

2.2. Клиническое исследование

Цифровая рейтинговая шкала (NRS) используется для оценки боли. На рисунке 3 показано использование NRS в данном исследовании для оценки уровня боли и ее продолжительностью, вызванной проколом. NRS оценивает количество ощущаемой боли, в соответствии с тем как сами пациенты ее оценили, в момент испытания наибольшей боли. Для выражения уровня боли в NRS используется шкала от 0 до 10. Низкая оценка указывает на то, что пациент испытывает небольшую боль. Прокалывающее устройство может способствовать острой боли не только связанной с прокалыванием, а также боли, которая вызванная разрушением кровеносных сосудов и мягких тканей во внутреннем слое кожи. Такая боль может сохраняться в течение некоторого времени после забора крови. Поэтому время, необходимое для заживления ран, зависит от самого процесса прокалывания и условий прокалывания. Потенциальным периодом боли может считаться каждый 15-минутный период после взятия крови. Участники эксперимента могут указать на один из семи диапазонов возможного возникновения боли. Кроме того, в тесте на производительность прокалывающего устройства, Образец А – это обычное прокалывающее устройство, а Образец Б – это новый высокоскоростной скарификатор.

А. Цифровая рейтинговая шкала (NRS)



Пожалуйста, поставьте отметку на линии между 0 и 10 для указания количества боли, которое вы ощущаете в данный момент.

Б. Какое время длится боль после использования прокалывающего устройства?

- ☐ 0~15 минут
 ☐ 15~30 минут
 ☐ 30~60 минут
 ☐ 1~2 часа
 ☐ 2~4 часа
☐ 4~6 часов
 ☐ ____ часов

Рисунок 3. Цифровая рейтинговая шкала (NRS) и возможный период продолжительности боли, связанной с выполнением прокола.

В клинических испытаниях и анкетировании приняли участие 100 человек. Участники с СД были случайным образом выбраны из пациентов с 1 типом СД (T1DM) и 2 типом СД (T2DM), которые на постоянной основе выполняют SMBG.

Пациенты с ослабленным зрением и те, кто уже участвовал в подобном эксперименте, были исключены. Кроме того, ни у одного из участников не было заболеваний крови, таких как анемия, нарушение работы лейкоцитов или нарушений свертываемости крови и т.д. Из 100 пациентов, 61 были мужчины (61%) и 39 женщины (39%). Средний возраст участников составил 32,25 лет ($SD = 21,2$), а самый высокий процент, 30%, были в возрасте от 21 до 30 лет. В Таблице 1 приведено возрастное распределение участников.

Таблица 1. Возрастное распределение участников, принимающих участие в клинических исследованиях боли ($N = 100$).

Переменные (Возраст)	Количество (n)	%
Меньше 20	10	10%
21 – 30	30	30%
31 – 40	23	23%
41 – 50	24	24%
51 – 60	10	10%
Больше 61	3	3%

3. Результаты и обсуждение

3.1. Характеристики инновационного высокоскоростного скарификатора

На Рисунке 4а представлен трехмерный структурно расширенный вид нового прокалывающего устройства. На Рисунке 4б представлено моделирование его трехмерной сборки. Фактические размеры готового изделия: длина – 105 мм, внешний диаметр – 16 мм и масса – 15,5 г.

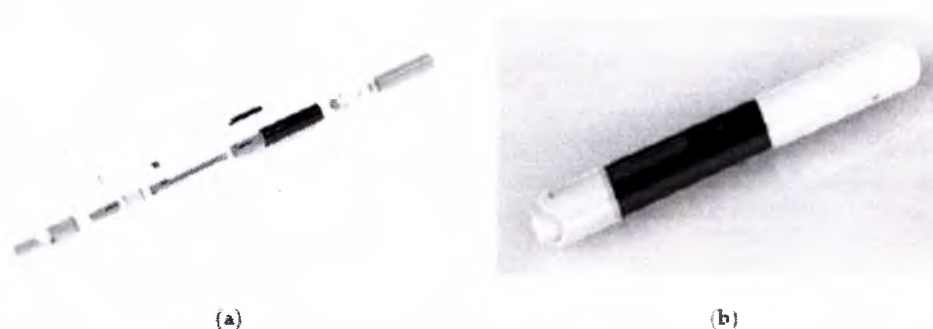


Рисунок 4. Инновационный высокоскоростной скарификатор: (а) структурно расширенный вид; (б) схематическое представление трехмерной сборки

После выполнения эксперимента с акселерометром, выполняют сравнение измеренных данных по ускорению ланцета после того как прокалывающее устройство выполнило прокол пальца, как показано на Рисунке 5а. На Рисунке 5а видно, что ускорение обычного прокалывающего устройства составляет $0,236 \text{ м/с}^2$, и ланцет вибрирует 4 раза, вместе с вибрацией пружины. У высокоскоростного скарификатора ускорение равно $2,23 \text{ м/с}^2$, что в 9,4 раза больше, чем у обычного прокалывающего устройства, и его ланцет возвращается в стабильное состояние очень быстро после выполнения первого прокола. Интеграция сигналов ускорения в соответствии со временем в интерфейс программы Matlab, дает возможность проанализировать скорость во временной области. Как показано на Рисунке 5б, максимальная скорость, с которой обычное прокалывающее устройство прокалывает кожу, составляет $1,468 \text{ м/с}$, а максимальная скорость высокоскоростного ланцета составляет $2,62 \text{ м/с}$, что в 1,78 раза больше, чем у первого устройства. Исходя из этого, усовершенствованный высокоскоростной скарификатор оснащен железным кубом большей массы, который ударяет по держателю ланцета и тем самым вызывает большую прокалывающую скорость. Интеграция скорости с временным диапазоном показывает соотношение между перемещением ланцета и временем, что изображено на Рисунке 5с. На Рисунке 5с смещение 5,5 мм соответствует положению, когда прокалывающее устройство, прикрепленное к вращательному колпачку, соприкасается с кожей. Как показано на Рисунке, обычное прокалывающее устройство прокалывает кожу три раза, а ланцет остается в коже в течение $0,018 \text{ с}$.

Ланцет высокоскоростного скарификатора прокалывает кожу только один раз и остается в коже всего на 0,004 с, что на 0,014 с показателя предыдущего устройства. Поскольку ланцет нового высокоскоростного скарификатора прокалывает кожу только один раз и остается в коже в течение гораздо меньшего периода времени, боль, вызываемая проколом, будет намного меньше, а время заживления раны короче. Обычно продаваемое прокалывающее устройство продается по цене 13-50 долларов США. Приведенный высокоскоростной скарификатор, благодаря своей простой структуре, стоит дешевле обычного прокалывающего устройства, но его функции превосходят по показателям все другие прокалывающие устройства, выпускаемые всемирно известной фармацевтической компанией.

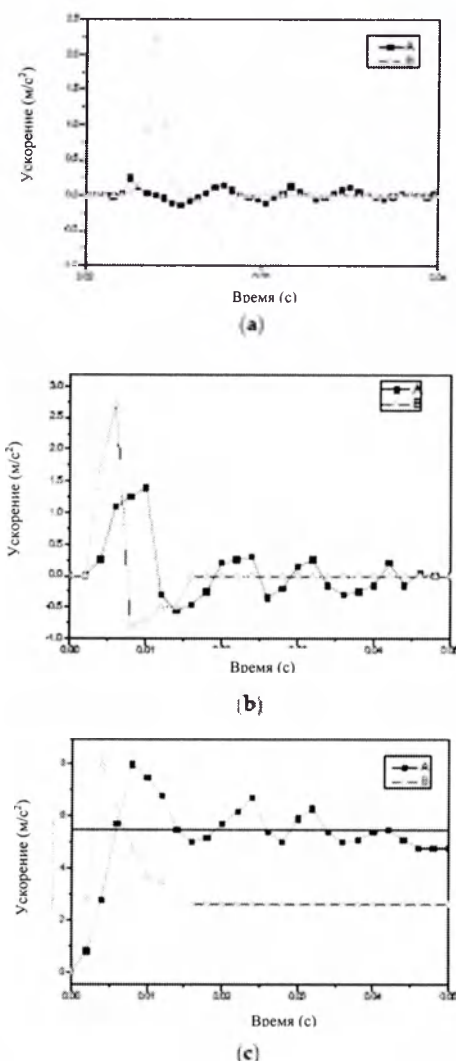


Рисунок 5. Соотношения между (а) ускорением, (б) скоростью, (с) смещением и временем двух типов прокалывающего устройства

3.2. Результаты клинических испытаний

Результаты испытаний были проанализированы в SPSS. В Таблице 2 представлены статистические результаты, касающиеся индекса боли и продолжительности боли в эксперименте, в котором использовались оба вида прокалывающего устройства.

На Рисунке 6а приведено сравнение значения индекса боли в соответствии с цифровой рейтинговой шкалой (NRS), полученной для обоих типов прокалывающего устройства. Исходя из Таблицы 2 и Рисунка 6а, средняя оценка NRS для Образца А составляет 6,46, а для Образца В 3,81, что на 2,65 меньше прежнего значения. Таким образом, обычное прокалывающее устройство вызывает большую боль, а высокоскоростной скарификатор вызывает лишь небольшую боль. Большинство участников поставили оценку 2 по шкале NRS для второго устройства. В Таблице 2 показано, что доверительные интервалы для образцов А и В составляют 6,01-6,90 и 3,24-4,35 соответственно. На Рисунке 6б приведено сравнение продолжительности боли после того, как два типа прокалывающих устройств были использованы для забора крови. При использовании Образца А, прокол больше не вызывал боль после истечения 129,5 мин.. При использовании Образца В, боль полностью исчезла примерно через 53,4 мин после забора крови, что на 76,1 мин раньше, чем при использовании Образца А. Следовательно, продолжительность боли составила в 0,41 раза меньше. Большинство участников отметили, что боль исчезла через 30 минут после забора крови. В Таблице 2 показано, что 95% доверительные интервалы для образцов А и В составляют 83,9-160 и 37,9-68,8 соответственно. В соответствии с вышеописанным экспериментом по оценке боли, не только показатель индекса боли, полученный при использовании нового высокоскоростного скарификатора намного ниже, чем показатели, полученные для обычного прокалывающего устройства, но также и продолжительность боли была намного ниже.

Таблица 2. Статистические результаты эксперимента по оценке боли с использованием двух типов прокалывающих устройств.

Переменные	Уровень боли $M \pm SE$	95% доверительный интервал
NRS		
Образец А	$6,46 \pm 0,22$	6,01 – 6,90
Образец В	$3,82 \pm 0,27$	3,24 – 4,35
Время продолжительности боли		
Образец А	$129,5 \pm 15$	83,9 – 160
Образец В	$53,4 \pm 7,67$	37,9 – 68,8

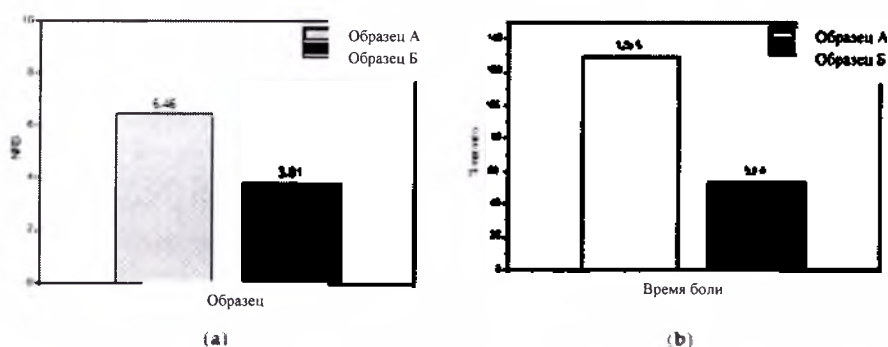


Рисунок 6. Сравнение (а) индекса боли, (б) продолжительности боли после забора крови при выполнении эксперимента по оценке боли с помощью двух типов прокалывающих устройств.

4. Выводы

Новый высокоскоростной скарификатор для эффективного прокалывания компенсирует недостатки обычного прокалывающего устройства, которое несколько раз пробивает кожу из-за вибрации пружины, тем самым провоцирует меньше боли в процессе забора крови. Измерения ускорения данного инновационного высокоскоростного скарификатора и результаты клинического исследования подтверждают следующие выводы:

- (1) После того, как обычное прокалывающее устройство прокалывает палец, его ланцет трижды проникает в кожу, тогда как ланцет нового высокоскоростного скарификатора прокалывает кожу только один раз. Ускорение и скорость ланцета нового высокоскоростного скарификатора в 9,4 и 1,78 раза выше, чем у обычного прокалывающего устройства, соответственно. Ланцет инновационного высокоскоростного скарификатора остается в коже на 0,014 с меньше, у обычного прокалывающего устройства.

- (2) Исходя из статистических результатов клинических испытаний, средняя оценка NRS боли у пользователей нового высокоскоростного скарификатора составляет 3,81, что на 2,65 меньше, чем у обычного прокалывающего устройства, а продолжительность боли после забора крови составляет 53,4 мин, что составляет в 0,41 раза меньше в сравнении с использованием обычного прокалывающего устройства.

Благодарности: Авторы выражают благодарность Министерству науки и технологии Китайской Республики, Тайвань, за финансовую поддержку данного исследования по контракту № NSC 102-2221-E-027-012.

Вклад авторов: Яо-Джен Йе является консультантом и руководителем данного исследования. Хо Чанг является главным автором рукописи и консультантом по экспериментам. Ранфон Ли и Дженк-Хьюй Шью придумали и разработали моделирование. Чиа-Чун Ли выполнил эксперименты и помогал в исследовании.

Список литературы

1. Лаффел Л. Повышение точности систем непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов детского возраста с сахарным диабетом: Результаты двух исследований. Журнал Diabetes Technol. Ther. 2016, 18 S223–S233. [Объединение научных издательств] [PubMed]
2. Клонофф Д.К. Улучшение безопасности мониторинга уровня глюкозы в крови. Журнал Diabetes Sci. Technol. 2011, 5, 1307–1311. [Объединение научных издательств] [PubMed]
3. Хэйнеманн Л. Прокалывание пальца и боль: бесконечная история. Журнал Diabetes Sci. Technol. 2008, 2, 919–921. [Объединение научных издательств]
4. Хэйнеманн Л.; Бозкер Д. Прокол: Куда идешь? Журнал Diabetes Sci. Technol. 2011, 5, 996–981. [Объединение научных издательств]
5. Ван, Й.; Чен, Р.К.; Тай, Б.Л.; Маклафлин, П.В.; Ши, А.Дж. Оптимальная конструкция иглы для минимальной силы проникновения и длина заострения. Журнал Med. Eng. Phys. 2014, 36, 1093–1100. [Объединение научных издательств] [PubMed]
6. Ван, Й.; Тай, Б.Л.; Чен, Б.Л.; Ши, А.Дж. Игла: геометрия заточки иглы и сила проникновения в ткань. Журнал Manuf. Sci. Eng. 2013. [Объединение научных издательств]
7. Флора Б.А., Руджиеро, Дж. Э. Ланцет с несколькими наконечниками. 771112 A2 от 11 апреля 2007 года.
8. Фрухсторфер Х., Шмельзейсен-Редекер Г., Вайс, Т. Забор капиллярной крови: Отношение между диаметром ланцета, боли от прокалывания и объема крови. Журнал Eur. J. Pain 1999, 3, 283–286. [Объединение научных издательств]
9. Арендт-Нильсен, Л.; Эгеквист Х.; Бьерринг П. Боль после контролируемого кожного введения игл разного диаметра. Соматические ощущения. Журнал Motor Res. 2006, 23, 37–43. [Объединение научных издательств] [PubMed]
10. Кристофер, Р. Прокалывающее устройство. 20080082117 A1 от 3 апреля 2008 года.
11. Кухр Х.Дж. Форстер, Р. Устройство для взятия крови в диагностических целях. 7322998 B2 от 29 января 2008 года.
12. Роберт, Ю. Прокалывающее устройство с демпфером. 1810616 B1 от 2 декабря 2009 года.
13. Прайс Е.; Самс Р.С.; Яо С. Прокалывающее устройство 20140276221 A1 от 18 сентября 2014 года.
14. Руан Т.; Гувер, С. Прокалывающее устройство. 20140107689 A1 от 17 апреля 2014 года.
15. Лай С.К. Йео С.К. Прокалывающее устройство для минимизации боли. 20100145377 A1 от 10 июня 2010 года.
16. Кохер С., Тишань Т. Дж. К.; Кубек Р. Сравнение прокалывающих устройств для выполнения самоконтроля глюкозы крови с учетом плана забора Журнал Diabetes Sci. Technol. 2009, 3, 1136–1143. [Объединение научных издательств] [PubMed]
17. Гинсберг, Б.Х.; Шемейн А.; Пайнс М.К.; Уоллас Д.А.; Пино М. Оценка OneTouch® Delica™; Системы для самоконтроля глюкозы крови с низким уровнем сопровождающей боли. Журнал Postgrad. Med. 2011, 123, 92–98. [Объединение научных издательств] [PubMed]

18. Хаскиссон, Е.С. Измерение боли. Журнал Lancet 1974, 2, 1127–1131. [Объединение научных издательств]
19. Ляо, Й.М. Валидация поведенческой шкалы боли в китайской версии. Магистерская диссертация, Тайбэйский медицинский университет, Тайбэй, Тайвань, Апрель 2007 года.

© 2016 Авторами; Лицензиат MDPI, Базель, Швейцария. Данная статья является статьей открытого доступа, которая распространяется в соответствии с положениями и условиями лицензии Creative Commons Attribution (CC-BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Перевод выполнила переводчик **Касумова Флора Сейфаддиновна**, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация
Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика **Касумовой Флоры Сейфаддиновны**.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № *4-718*.

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.

Д.Т. Леонова



Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 19 (девятнадцать) листов.
Нотариус Д.Т. Леонова



Lancing: Quo Vadis?

Lutz Heinemann, Ph.D.,^{1,2} and Dirk Boecker, M.D., Ph.D.³

Abstract

Today, lancing fingertips or alternative sites for obtaining a blood sample for self-monitoring of blood glucose (SMBG) is a standard procedure for most patients with diabetes. The need for frequent lancing and associated discomfort and pain can be seen as a key hurdle for patients to comply with SMBG regimens. This article provides an overview of the *status quo* and future of lancing, focusing on key areas for future developments driven by customer and market needs. We also review technical issues and provide a background for possible improvements.

The act of puncturing the skin with a lancet to obtain a blood sample seems to remain the standard procedure for the foreseeable future, because alternate ways of providing a blood sample have not demonstrated overall superiority (e.g., with laser technology). Other methods, which avoid lancing entirely, have also not gained broad market acceptance (e.g., minimally invasive continuous glucose monitoring) or not shown technical viability (e.g., noninvasive glucose monitoring).

In relation to blood glucose (BG) meters and test strips, lancing has been a "stepchild" with regards to commercial attention and development efforts. Nevertheless, significant technological improvements have been made in this field to address key customer needs, including better performance (regarding pain, wound healing, and long-term sensitivity), reduced cost, and higher integration with other components of BG monitoring (e.g., integration of the lancing device with the glucose monitor). From a technical perspective, it is apparent that highly comfortable lancing can be accomplished; however, this still requires fairly advanced and complex devices. New developments are necessary to achieve this level of sophistication and performance with less intricate and costly system designs. Manufacturers' motivation to pursue these developments is compromised by the fact that they might not recoup their development cost on commercial advanced lancing systems through direct profits, but only through its positive influence on adherence and increased more profitable sensor utilization.

We believe that two main driving forces will continue to push the evolution of lancing and sampling technology: (1) the need for maximum lancing comfort and (2) the advent of fully integrated systems, realizing a device in which all steps for SMBG are incorporated, thus providing a "one-step" experience. Rendering lancing a "nonissue" will eliminate a key barrier to adherence with appropriate SMBG regimens. Providing sophisticated lancing devices that allow the highest level of comfort and/or seamless blood sampling is key to improving user acceptance. This may have a greater impact on metabolic control than many of the new and expensive antidiabetic drugs.

J Diabetes Sci Technol 2011;5(4):966-981

Author Affiliations: ¹Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany; ²Profil Institute for Clinical Research, Inc., San Diego, California; and ³Toto Consulting, LLC, Palo Alto, California

Abbreviations: (A1C) glycated hemoglobin, (AST) alternate site testing, (BG) blood glucose, (CDE) certified diabetes educator, (CGM) continuous glucose monitoring, (HCP) health care provider, (SMBG) self-monitoring of blood glucose

Keywords: finger pricking, insulin therapy, lancing, pain, self-monitoring of blood glucose

Corresponding Author: Dirk Boecker, M.D., Ph.D., President, Toto Consulting LLC, 1652 Castilleja Avenue, Palo Alto, CA 94306; email address dnkboecker@mac.com



Introduction

*"One of the things I use a lot is a lancing device. Don't we all? Yes, yes we do, but I don't think many people give them that much thought."*¹

Millions of people with diabetes lance their fingers many times daily as a starting point for performing self-monitoring of blood glucose (SMBG). Current recommendations suggest that all individuals with type 1 diabetes measure at least 3–4 times/day. For other types with diabetes (e.g., insulin-treated people with type 2 diabetes), differing approaches are recommended, while for individuals with type 2 diabetes and no insulin treatment, recommendations for SMBG are very controversial (i.e., ranging from recommendations for frequent testing to no SMBG testing at all). Self-monitoring of blood glucose is required to adjust the prandial insulin dose based on the current blood glucose (BG) level and carbohydrate intake while employing an intensified insulin regimen. In addition, SMBG allows detection of low BG levels for prevention of hypoglycemia. Over time, SMBG results can be analyzed to detect diurnal patterns in patients' glycemic control, for adjustment of the diabetic treatment regimen.

Unfortunately, the process of frequent blood sampling is inconvenient, fairly painful, potentially costly, and presents long-term issues for finger sensitivity. These issues are major reasons why patients are reluctant to perform SMBG frequently and are often noncompliant with therapy guidelines.² Reduced BG measurement frequency is highly correlated with suboptimal metabolic control [i.e., high levels of glycated hemoglobin (A1C)],³ which, in turn, is closely associated with the development of diabetes-related complications. Therefore, any reduction of barriers to performing SMBG is highly relevant for patients to help them avoid serious complications of diabetes and is as important to health insurance providers who are concerned about the enormous costs associated with the treatment of these complications.⁴

Given the history of the SMBG market and its evolutionary step-wise advancement, there exists a major financial incentive for all manufacturers to devote significant resources in introducing a next-generation convenience and performance level of blood glucose meters, along with providing overall system improvements. Market dynamics have changed, however. The advent of new capable competitors in the marketplace and the increasing practice of competitive bidding have accelerated price erosion of glucose test strips and resulted in overall

reduction in BG monitoring system profit margins. This has put significant constraints also on the development and introduction of new lancing systems. In order to recoup the investment and gain sufficient market share, these lancing systems will have to be both cost competitive and technologically advanced.

Moreover, one has to put glucose monitoring system advancements into perspective with the entire area of user compliance and the emergence of related disease management programs. Also, new ways of company–user interaction have to be considered when assessing the value of new concepts. It is crucial to understand the interrelationship of these factors to realistically value the benefit of technology-focused system advancements.

Ultimately, the glucose meter market has been and will likely continue on a step-wise evolutionary path. New lancing systems have to strive for a balance of innovation, quality, cost, and risk. Any development project of a future high-performance lancing device, which sets out to capture significant market share, has to accept these realities and offer a design that allows highest performance with at-par or better instrument and disposable cost. The perceived higher value and improved consumer experience with a higher performance factor will unlikely justify any substantial "direct to customer" cost burden.

One can differentiate the views of various stakeholders in the glucose monitoring scheme:

Patients

For patients, SMBG is likely the most uncomfortable part of diabetes therapy, as it is associated with a series of unpleasant issues. For example, pain related to lancing is often much higher than that endured from insulin injections. Frequent lancing of finger tips with suboptimal devices over the years may result in the development of significant scarring and sensitivity loss at the fingertips (which still remain pain receptive). All these effects clearly represent an additional loss of quality of life in addition to the burden of a life-long chronic disease.

Health Care Provider

The health care provider (HCP) is generally aware of the importance of SMBG as part of the overall therapeutic regimen. The HCP wants the patient to comply with a SMBG regimen so that the patient can make appropriate

day-to-day (meal-to-meal) therapeutic decisions and avoid severe hypoglycemic crises. This enables the HCP, at the office visit or phone/Internet visit, to make informed decisions about therapy adjustments. The HCP is interested in making sound therapeutic decisions based on frequent SMBG results, though they frequently give little attention to the issue of lancing.

Insurers/Payers

Therapy compliance is a key concern of insurers; however, all cost components linked with a chronic disease, such as diabetes, are under severe scrutiny. Despite the proven fact that frequent SMBG is associated with better metabolic control and a lower rate of long-term complications, insurers often have to focus on short-term cost control.³ Often, this leads to their declining reimbursement for extended or advanced monitoring processes [e.g., continuous glucose monitoring (CGM)]. Insurers started debating the usefulness of SMBG for non-insulin-using patients with type 2 diabetes. The cost pressure has also led them to frequently use competitive bidding, pushing glucose monitoring devices into price wars, as seen in consumer product markets. Through all these changes, the ability for companies to introduce novel, technologically advanced systems—which require a higher price point—has become severely constrained.

Diagnostic Companies

For some major companies, the lancing market represents up to 5–7% of the revenue of the entire glucose monitoring market (>\$10 billion in 2010). Investments in advanced lancing systems by major companies are primarily seen in connection to their potential positive impact on companion glucose monitoring systems. Nevertheless, offering advanced lancing systems promises good financial return on its own merit. Market leaders are actually capturing solid revenues, market positioning, and positive customer perception by offering leading lancing systems. A new aspect for investment in advanced lancing systems will play out as companies develop fully integrated glucose monitoring systems (i.e., integration of the lancing device with the glucose meter), where high-performing lancing devices are a must, to capture the benefit of low-volume glucose sensors (blood volume requirement < 0.1 µl, see following discussion) and realize one-step BG measurement with possible painless sampling. Given the reimbursement landscape, companies often have to go “at risk” and subsidize first-generation systems with the hope of recouping their investment with cost-improved future product generations.

In summary, lancing does not have a front row seat in SMBG. It is mostly undervalued, and investments are more focused toward improvement of glucometer performance and (unnecessary) reduction of blood volume. The academic world reflects this situation: there are no symposia; few, if any, presentations about lancing at scientific meetings; and a very small number of publications reporting scientific studies about lancing. A literature search in PUBMED with the search terms *self-monitoring of blood glucose* and *pain* resulted in only 14 hits. A few head-to-head studies have been performed comparing different lancing devices, showing considerable differences in pain.^{5–9} Interestingly, no systematic review about lancing has ever been published, which is in sharp contrast to the considerable number of reviews about SMBG in general.

However, it is of note that, on the Internet, the topic of lancing is regularly discussed by patients themselves on a number of sites, for example, www.diabetesmine.com/2008/01/alternative-pri.html (visited November 11, 2010). In the United Kingdom, the Purchasing and Supply Agency of the National Health System also provides information about available lancing systems (www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON2025400?useSecondary=&showpage=2; visited November 11, 2010).

In the Diabetes Forecast Resources Guide 2009, 51 different lancing devices manufactured by 16 different companies are listed (forecast.diabetes.org/files/images/LancetsChartREVISED.pdf; visited November 1, 2010). This suggests that lancing devices provide an interesting market opportunity for companies, either as stand-alone devices or as components of monitoring systems. Despite this attractiveness, there is very little public knowledge about the technology and general performance characteristics of these devices or their development paths. Interestingly, in contrast to glucose meters, the number of lancing-device-related articles and/or direct advertisements in diabetes journals is relatively small, despite the substantial technical know-how that has been accumulated inside the diagnostics companies over the years. Trade secrets, which are hard to protect, are not made available to the public and—more importantly—to competitors (e.g., information about lancing performance with respect to lancet geometry, skin physiology, nerve structure, skin anatomy, and texture properties). In addition, companies are understandably not willing to share potential improvements, advertise research direction, or future product strategies.

This review provides an overview of publicly available knowledge of key aspects of lancing technology and future opportunities for improvement.

The Field of Lancing

Trying to predict and assess the future of lancing requires an understanding of the priority of customer needs and how many and what classes of different lancing systems are anticipated. In addition, lancing-specific customer needs have to be seen as part of an entire glucose measurement system, as well as viewed in light of overall developments in diabetes and chronic disease management, all trying to improve compliance. Reviewing lancing systems and possible future developments has to keep high therapy compliance as a guideline and ultimate goal. **Figure 1** depicts this situation and shows the main aspects of diabetes management and lancing as part of the overall glucose monitoring scheme.

Disease management efforts, on their own, play an important role in a patient's compliance with recommended therapy regimens and may help individuals accept or endure technical and inconvenience hurdles (e.g., lancing pain). Sometimes, however, improvements in compliance can be accomplished more easily and efficiently with disease-management-based behavior modifications. Therefore, any company considering an investment in improving therapy compliance through technology advancement should consider an investment in disease management as a real alternative to avoid going overboard with advanced technical developments. Nevertheless, lancing plays a "gate keeper" role in the overall glucose monitoring cascade. One can argue that, today, it represents the key barrier to patients' compliance

with their prescribed SMBG regimen. Eliminating this barrier has a lot of merit and could significantly benefit today's diabetes management.

Our discussion of the "future of lancing" is structured along three aspects:

1. Review of customer needs as prioritized performance criteria in light of
2. Technical opportunities and limitations, while accounting for
3. Product system aspects (e.g., cost and reimbursement).

Figure 2 provides an overview of key determining factors within these three areas.

Customer Needs

In order to determine what technical improvements and investments are needed, one has to prioritize unmet customer needs and consider their market significance and interdependence (e.g., price versus performance). Unfortunately, no publicly available studies exist that would allow such an objective assessment. **Figure 3** provides the subjective view of the authors about the market significance of various customer needs and therefore has to be interpreted with caution when delineating future directions.

Pain and wound healing are top-priority performance aspects. Full reimbursement along with uncompromised ease of use are top system requirements. When prioritizing

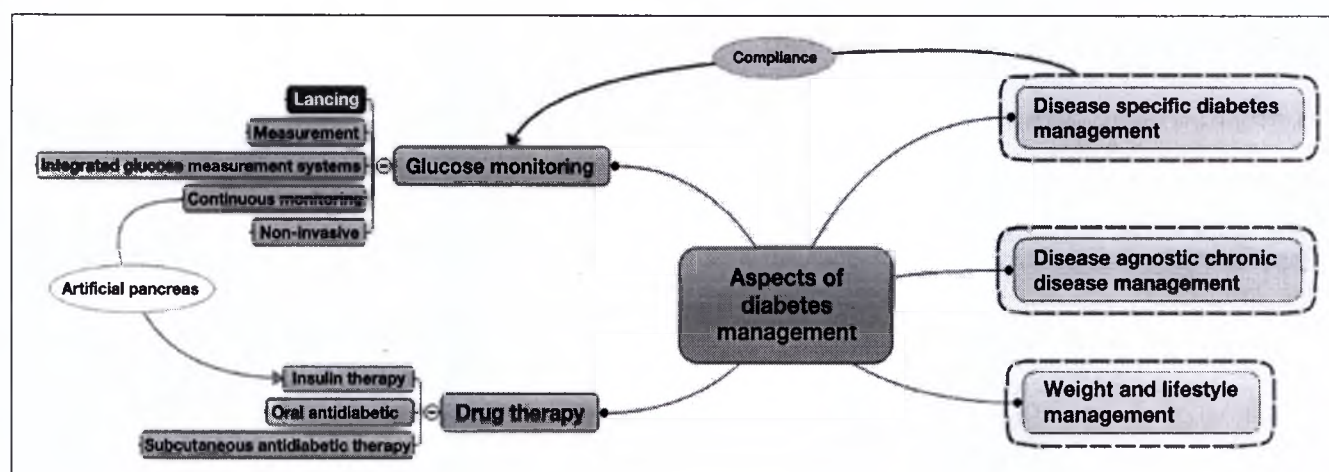


Figure 1. Landscape of diabetes management and the position of lancing.

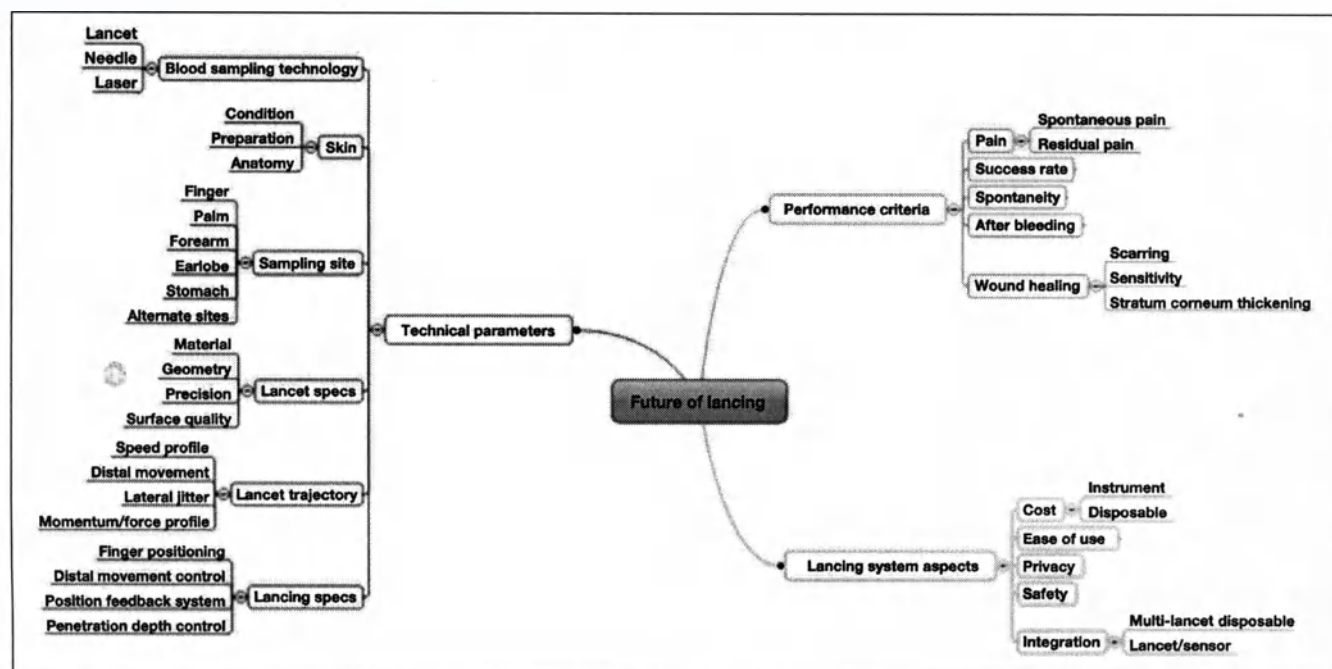


Figure 2. Future of lancing: overview of determining factors in three key areas.

		Significance
Performance	Customer need	
	Spontaneous pain (no pain)	3
	Wound healing (scarring/sensitivity)	2
	Wound healing (SC thickening)	2
	Residual pain (no pain)	2
	Spontaneity	1
	Success rate	1
	After bleeding	1
System aspects	Instrument cost (high performance)	
	Lancet/sensor integration	
	Ease of use	
	Disposable cost (fully reimbursed)	
	Safety	2
	Multi-lancet disposable integration	1
	Privacy	1

Figure 3. Priority list of customer needs with respect to (i) performance and (ii) system aspects of lancing devices. Scale from 3 (high) to 1 (low). SC, subcutaneous.

these aspects, one has to differentiate current lancing device concepts from future fully integrated systems, where sampling and sensor function are integrated into a one-step measurement process (see following discussion). Such systems have great potential, despite the technical difficulties and required major development efforts.

Current Practice

The current practice of lancing and its perceived hurdles are important aspects for projecting future systems. Key questions are as follows:

1. How do patients practice lancing on a day-to-day basis (and why)?
2. Why do we lance fingertips (despite their high sensitivity)?
3. What blood sample volume do we need?
4. How do we reduce pain?

How Do Patients Practice Lancing on a Day-to-Day Basis (and Why)?

Lancing discomfort, for example, spontaneous pain (i.e., pain that is felt immediately when lancing), residual pain (i.e., lingering pain that is felt for minutes or even hours after the lancing event), and wound healing, is increased when patients use the same lancet multiple times, as the sharpness of the lancet diminishes. Actually, the issue is not so much the sharpness of the lancet (edges of facets) but the bending of the tip of the lancet (Figure 4).

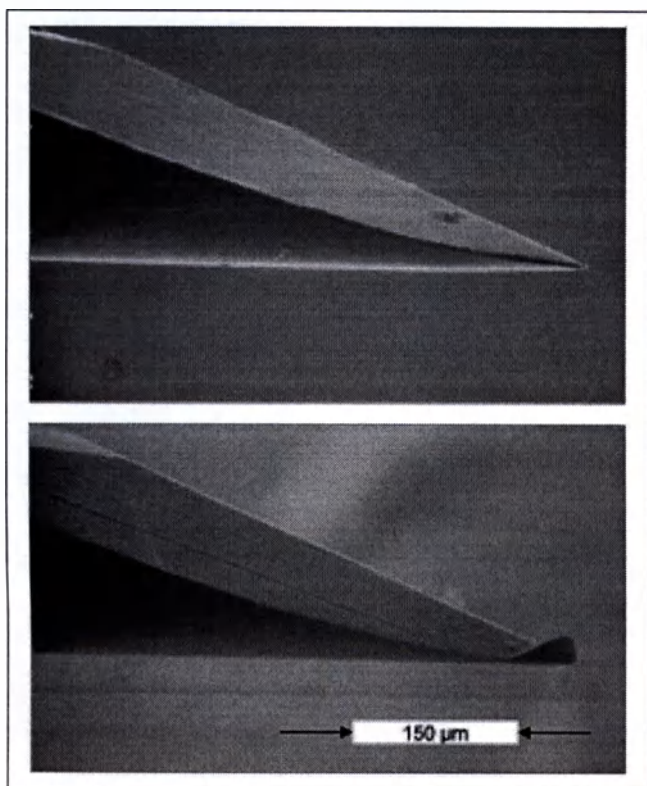


Figure 4. Native and used lancet after a single skin penetration.

A bent lancet tip affects spontaneous pain differently than residual pain and wound healing. When the lancet is bent during its inbound trajectory and retrieved in a jittery or nonstraight line, the bent tip "roughens" the wound channel, which causes (i) residual pain, (ii) bad wound closure (including after bleeding), and (iii) compromised wound healing (e.g., scarring). The amount of jitter in the motion of a retrieving lancet varies considerably among different lancing devices, which explains why the negative effects of the lancet tip bending (which always occurs) varies according to the lancing device being used. Therefore, residual pain is low for systems with straight outbound lancet trajectories. This means that, with some devices, the lancet can be used more often before it hurts (i.e., residual pain), which is of particular importance for frequent testers who may be hesitant to change lancets several times a day.

Pain associated with lancing also fosters a negative perception of diabetes and its therapy in general. Lancing discomfort often contributes to situational depression as a psychological side effect and often adds to a general therapy resistance, particularly in children, who are hard to convince to perform SMBG several times a day. This resistance also adds stress to the family

situation, as it puts parents and care givers in a conflict situation as they try to avoid pain for their loved one but yet enforce the necessary and painful therapy regimen. Interestingly, the fairly harmless procedure of a finger stick appears to drive the negative perception of diabetes as much or even more than the essentially pain free but potentially far more risky subcutaneous injection of insulin (i.e., overdosing or underdosing of insulin associated with severe health risks).

There are only few published data from surveys reporting how often patients with diabetes use a given lancet in daily life. In one survey, which was more focused on the measurement steps of SMBG, only 10% of the patients reported replacing the lancet with every use¹⁰ (Figure 5).

The cited survey provides the following reasons why patients did not change their lancets more often:

- Lancets do not become blunt (64%)
- Lancets do not have to be sterile (57%)
- Ease of use (45%)
- Forgot to change lancet (38%)
- Cost (31%)

Performance of this survey was supported by one of the major diagnostic companies. Data from another survey performed in Germany, again sponsored by a manufacturer of lancing devices, also indicates that many patients rarely change their lancets and do so in irregular intervals. For example, patients waited approximately 2 to 3 weeks—which is equivalent to approximately 50–100 measurements, considering 3–5 measurements/day—before

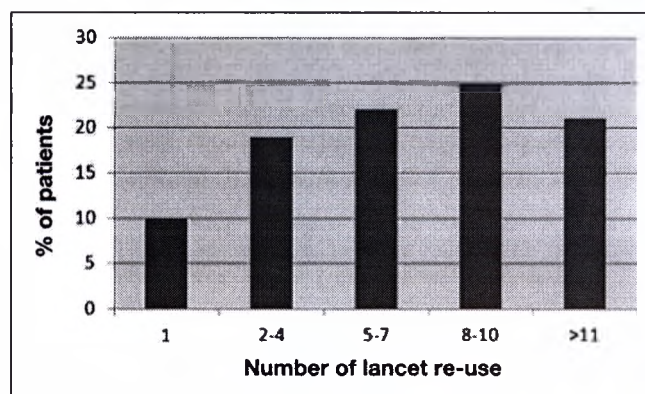


Figure 5. Self-reported frequency of use of a given lancet by patients with diabetes (1, used once).

changing their lancet.¹¹ However, no mention was made as to which actual lancing device was used, which, as explained earlier, is important when drawing conclusions. These surveys face a potential selection bias, because well-motivated patients are more likely to participate. It may well be that lancet re-use is even more prevalent than suggested by these surveys.

It would be interesting to see results of more surveys on the reality of lancing, also from different countries. Factors other than pain and wound healing may play a more dominant role in countries where lancing systems and disposables are not reimbursed (e.g., Australia). Such surveys could also address how much patients learn and remember about lancet re-use during their initial diabetes training, if they participate at all. To our knowledge, the depth and breadth of diabetes training often faces time and cost constraints, at least in the United States, whereby lancing-related aspects of education and training rarely receive sufficient attention despite their major impact on overall compliance. Better training and in-depth understanding would result in better lancing habits and likely improve quality of life, even without any technical improvement in the lancing system. It would be helpful if patients were actively involved in the selection of their first lancing device. Unfortunately, they usually start their diabetes monitoring life with the lancing device that comes along with the glucose meter, which may not offer the best performance. Where appropriate, using a better device from the start would go a long way.

Another important aspect of lancing in which patients should receive training is proper adjustment of the lancet penetration depth. Today, many devices allow such an adjustment even though their precision is often poor. Patients need to realize and appreciate how much they can reduce lancing discomfort by correctly adjusting depth settings for different lancing sites (i.e., fingers). They need to find the optimal balance between depth setting, sufficient blood sample, and success rate.

Some modern lancing devices, such as Roche's Accu-Chek Multiclix,[®] contain a cartridge or drum with a number of lancets. This is an important aspect for many patients (not just elderly patients) who usually avoid replacing conventional lancing devices simply because it is often cumbersome and requires good dexterity and vision.¹² These devices also have the psychological advantage that individuals do not have to handle or see the individual lancet,¹³ which addresses general lancing anxiety and needle (lancet/sharp) phobia. Despite the higher cost,

using a fresh lancet for each measurement offers clear advantages: it improves wound quality, reduces pain, and avoids possible infections and even (rare) finger sepsis.^{11,14}

Clearly, of key importance for patients is how well they were instructed to perform lancing on a day-to-day basis. Most often, such instructions were performed preferably by certified diabetes educators (CDEs) and not by the treating physician. Training provided by the CDE should not be underestimated; this training is an excellent opportunity to optimize the lancing process with the currently available products. The CDE can identify and train patients to use the best lancet device for their individual needs by assessing dexterity, cognition, learning style, coordination, skin type/sensitivities, and visual acuity. In addition, patients tend to be less timid in asking for clarifications from a CDE versus the physician. The following aspects should be addressed by the CDE during training:

- Evaluation and collaborative decision making of lancet and assistive lancing device;
- Device function, including assessment of penetration required; and
- Troubleshooting.

Clearly, patients should not only be instructed but also supervised while practicing lancing to learn about:

- Skin preparation,
- Site selection,
- Tips to obtain adequate blood sample,
- Tips to reduce discomfort, and
- Alternative sites—when and how.

Patients should receive written instruction for reinforcement, and there should always be a follow-up patient visit to assess lancing technique as well as any potential difficulties.

Why Do We Lance Fingertips (Despite Their High Sensitivity)?

The fingertips are the area of the human body with the highest density of three types of nerve receptors (touch, pressure, and pain), all having different stimulation and threshold values. One can actually stimulate one type of receptor and leave the other dormant. Everybody has

probably experienced this: cutting one's finger with a piece of glass, which was only barely perceptible (touch sensation), did not cause a pressure sensation and, surprisingly, did not cause any immediate/spontaneous pain. This example actually has important practical relevance when designing high-performance lancing devices. The closer a lancing device can mimic this "cutting with a piece of glass" situation, the less painful it is (as long as it stays within thresholds of important parameters such as penetration, depth, lancet trajectory, and others).

However, most lancing devices have yet to reach this ideal and thereby cause spontaneous and residual pain—at times, to a great degree. Nevertheless, patients primarily lance their fingertips to collect capillary blood samples mainly because there is a good blood supply at the fingertips.^{2,15,16} Capillary blood can be derived reliably from the upper dermal plexus of the skin, with a typical lancing depth of less than 2000 μm . These plexuses get in-flow from capillaries and arterioles via arteriovenous shunts. The papillary capillary density is 50–70/ mm^2 at the fingertip, corresponding to a capillary-to-capillary distance of 120–140 μm (mesh size). In comparison, the density at the calf is only 20–40/ mm^2 , corresponding to a mesh size of 160–220 μm . The arteriovenous shunts are numerous in nonhairy skin (e.g., finger, palm, earlobe) and nearly absent in hairy skin (e.g., arm, leg, abdomen).

Obtaining a blood sample of sufficient volume to perform a successful BG measurement requires the lancet to cut through the upper skin layers to a depth that opens a sufficient number of small blood vessels. The capillary and/or venous blood pressure will then drive the blood outward through the wound channel. However, this spontaneous blood flow will occur only if the local blood pressure is sufficient to force the wound channel open.

Patients prefer lancing the fingertips because it is convenient (i.e., the finger aids blood transfer to the end of the test strip of the glucometer) and provides a high success rate. Success rate is defined as the percentage of lancing trials that yield a sufficient amount of blood with the first lancing attempt and minimize the need for annoying relancing. Today's lancing devices vary, but it is fair to assume that most of them achieve a success rate at the fingertips greater than 90%. Success is also affected by other "system" factors, including ambient temperature, finger temperature, overall circulation, and others. It is important to emphasize the most ideal lancing site on the fingertip when taking into account both adequacy of blood volume and pain. Namely, lancing should be

on the lateral aspects of the fingertip, not in the "pad." The vascular arcades are much denser on the sides of the finger whereas the nerve endings are much denser in the pad.

What Size Blood Drop Do We Need?

The blood volume required by glucometers for a reliable BG measurement has been drastically reduced since the 1980s from approximately 20–30 μl to 0.3 μl or less.¹⁷ However, handling blood volumes less than 1 to 2 μl on a daily routine basis appears to be impractical for many—if not most—users, likely due to impaired vision and dexterity.

Figure 6 shows the relationship between blood drop volume and its diameter; a 1 μl blood drop has a diameter of 1.24–1.56 mm, depending on hematocrit, surface tension, and finger positioning. A 0.5 μl drop has a diameter of 0.98–1.24 mm. The blood entry channel of a typical test strip of modern glucometers has an approximate 0.3–0.5 mm width; the user has to position the blood drop on his/her finger to this opening. This provides a 1:2–1:3 alignment safety ratio when considering the apparent blood drop diameter. If the user positions the test strip outside of this "capillary pull" window, the sample can get "caught" between the front of the test strip and the skin's surface, which often leads to smearing of blood and wasting of the sample, and will require relancing of the fingertip.

For this reason, any reduction of blood volume requirement below this "user handling threshold" of 1–2 μl is only an academic advantage. Most users cannot really benefit from the highly advertised "super low volume"

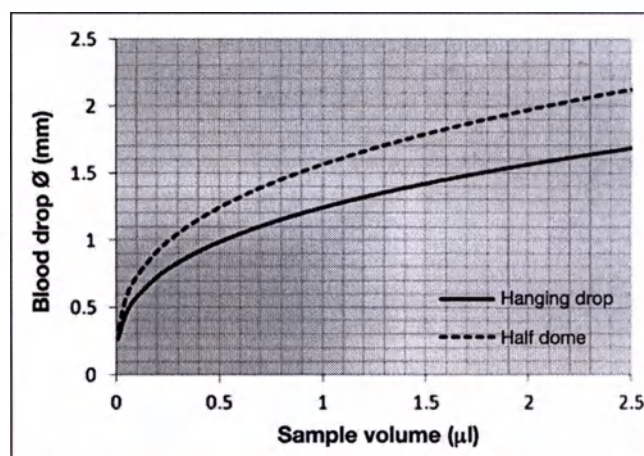


Figure 6. Relationship between the diameter of the blood drop and its volume.

feature of modern test strips. Therefore, with regard to required blood volume, current sensor development has reached a level of technical sophistication that is beyond practical utility. Therefore, further developments should focus on improving lancing performance.

The situation changes entirely if the system itself "handles" the blood transfer, which will be the case with fully integrated SMBG measurement systems. Several types of these integrated systems are already in development at all four major companies and some small companies. Early steps in this direction have been commercialized with mixed results. Abbott SofTact was taken off the market in late 2006; Roche Compact II[®] uses a "semi-integration" approach with a test-strip and lancet "side-by-side" configuration; AccuChek Mobile[®] uses a tape containing 50 tests and an attached lancet device; Accu-Chek FastClix Mobile[®] offers six lancets in a drum and is detachable for lance at alternate sides. Other approaches have been announced in the patent literature: Kumetrix (US 5,801,057), LifeScan (US 03/0212423), Roche (US 6,572,566), Vysteris (US 04/0064068), Pelikan Technologies (US 2003/0199893), iSense (US 04/0138541), and Rosedale Medical (now Intuity; US 6,540,675).

Another important aspect of the current mismatch of test strip sophistication (i.e., required blood volume) and practical handling issues is excess blood volume, which is no longer "consumed" by super low volume sensors. This extra blood must be handled and cleaned by the user. This is not only annoying; it also raises a hygiene concern.

In addition, the reproducibility of generating a blood sample of sufficient volume is critical. The technical difficulty of reproducibly obtaining ever smaller amounts of blood rises nonlinearly. Generating blood samples with exact amounts in small volumes less than 0.5 μ l taxes the ability of current systems, mainly with regard to penetration depth control. Current lancing systems do not have means for *in situ* depth control, which accounts for variations in tissue properties. The only exception is the Pelikan Sun[®], which is discussed later. Therefore, attempts to generate smaller volumes repeatedly will lead to unacceptably low success rates because lancing will be imprecise at ever shallower depths because there is no lancing depth control. As stated earlier, the overall success rate of current lancing systems is approximately 90–95%, which is already borderline low. Any worsening of this value, even if accompanied by improvements in pain, wound healing, and other parameters, will not be acceptable.

How to Reduce Pain?

Lancing pain is determined by several factors: depth of penetration, speed of penetration, overall lancet trajectory, lancet geometry, skin surface, skin fixation,⁵ and anatomic location on the finger tip. Considerable progress with regards to lancet quality has been achieved by most manufacturers i.e., better precision of holding specifications, tip quality, effective polishing, and coating for smooth gliding motion into the skin. However, in the late 1990s, it became clear that it is not the lancet specifications alone (e.g., diameter or gauge size, geometry) that determines lancing pain.^{7,8,15,16,18–20} Nevertheless, companies continue to advertise reduced diameter as the main factor for pain reduction, despite the fact that reducing lancet diameter (within a range of several gauge sizes) is not necessarily advantageous. The diameter of the lancet must have a certain size in order to cut a sufficient number of blood vessels, yielding a sufficient amount of blood.¹⁹ If the lancet is too thin, it has to travel deeper into the skin to realize its full effective diameter at the depth of the capillary bed, while its tip reaches deeper into the nerve layers and consequently induces more pain. In this context, it is important to note that at least three major gauge size systems exist, which are used for referencing wire diameter (see Table 1). In the United States, the American wire gauge system is primarily used. However, in Europe and Japan, other specifications can be found. In other words, if there is no clear indication of which gauge size system is being used, comparison studies and statements about the gauge size of lancets (www.powerwerx.com/wiregauge.asp) can be misleading. It would be beneficial for all companies to use the internationally binding/used International System of Units (ISU) system to report lancet diameter in 'mm'.

Additional key factors determining lancing comfort (i.e., reduced spontaneous and residual pain, wound healing, and reduced scarring) are smoothness of lancet motion (including a "soft" stop at the return point of the trajectory) and actual penetration depth.^{2,15,16} Major improvements have already been accomplished by careful control of these lancet movement characteristics, which will be discussed later.

At least four types of factors determine accuracy and precision of lancing with respect to the actual penetration depth and accurate reach of the desired capillary layer (and not beyond; Figure 7). These factors, along with their cumulative variances, determine overall precision and, less importantly, the accuracy of the realized penetration depth. Ideally, the precision should be better (less) than $\pm 100 \mu$ m given the anatomical thickness of the capillary

bed. Significantly overshooting the capillary bed ($+200\ \mu\text{m}$) will result in extra pain and nerve stimulation, while undershooting will result in an insufficient blood sample.

The skin layer with the highest variance in thickness is the stratum corneum, which differs not only from person to person, but also from finger to finger and across the fingertip itself. It can vary more than a few hundred micrometers from central (not recommended for lancing) to lateral (preferred) areas.²⁰ The stratum corneum thickness ranges from $<50\ \mu\text{m}$ (e.g., infants) to $>1000\ \mu\text{m}$ (e.g., musicians, blue collar adults) and can vary within a person by more than $500\ \mu\text{m}$ across various fingers and sites. The subcutaneous thickness also depends on the age of the patient.²¹ Therefore, when optimal comfort and high success rate are the goals, penetration depth must be adjusted not only individually,²² but also across fingers (see earlier discussion with respect to training patients).

However, current lancing devices (with the exception of the electronic lancing device Pelikan Sun, Pelikan Technologies, Inc., Palo Alto, CA) are unable to achieve optimal penetration depth precision within a few hundred micrometers. Design and manufacture of mechanical devices that can achieve good precision is particularly difficult because skin properties, such as skin elasticity and hydration, vary during the day and require respective *in situ* lancing information, which these devices do not gather (yet).

Attempts to Reduce/Avoid the Pain of Lancing

One attempt to reduce lancing pain was developed in the late 1990s by using so-called "alternate sites" for lancing [alternate site testing (AST)].² Lancing the skin at the abdomen, arm, thigh, or palm of the hand—all sites with much lower density of pain receptors—gained some popularity for a while.²³ The proclaimed and intensely advertised advantage of AST is reduced pain when sampling. However, this has not been the case in reality and, to our knowledge, AST has much lower "success rates" than sampling on fingertips. It is also associated with risk of blood stains on the skin/clothes due to incomplete wound closure and prolonged bleeding from these lancing sites. Another drawback is the difficulty in performing this procedure in public without drawing too much attention, a privacy issue. Additionally, it turned out that results of SMBG performed with blood samples obtained from these sites do not match capillary BG levels measured in samples collected at the fingertips

Table 1.
Measurements in Millimeters of the Three Major Gauge Size Systems (American, British, and Standard)

Gauge	AWG	BWG	SWG
21	0.72390	0.78740	0.81280
22	0.64262	0.71120	0.71120
23	0.57404	0.63500	0.60960
24	0.51054	0.58420	0.55880
25	0.45466	0.50800	0.50800
26	0.40386	0.45720	0.45720
27	0.36068	0.40640	0.41656
28	0.32004	0.34290	0.37592
29	0.28702	0.33020	0.34544
30	0.25400	0.30480	0.31496
31	0.22606	0.25400	0.29464
32	0.20320	0.22860	0.27432
33	0.18034	0.20320	0.25400
34	0.16002	0.17780	0.23368
35	0.14224	0.12700	0.21336
36	0.12700	0.10160	0.19304

AWG, American wire gauge; BWG, British wire gauge; SWG, Standard wire gauge.

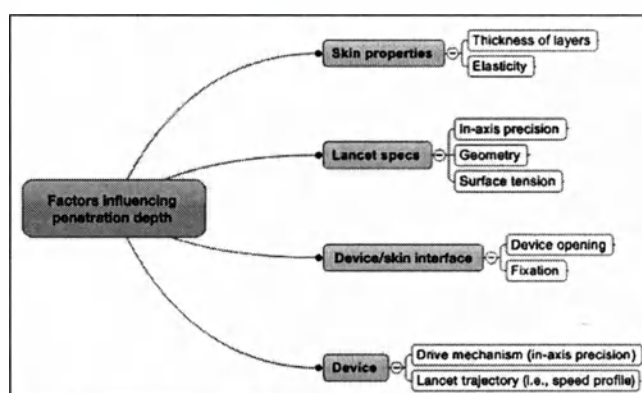


Figure 7. Key factors determining precision of penetration depth.

when BG levels are changing rapidly.²⁴ Interestingly, no review has ever been published summarizing the numerous studies performed about AST and this so-called AST phenomenon.

Another attempt to sample blood with reduced pain are devices that use a laser, which "burns" holes into skin by high-energy temperature-induced tissue sublimation.²

"Shooting" the skin with a laser creates an audible "bang," a small cloud of smoke, and an odor of burned flesh. In addition, the generated cylindrical cavities do not heal well because of the elimination of skin tissue. Examples of these devices are ISOTECH's Laser Doctor® (www.abimed.org.br/associados/kotra.pdf) and Personal Lasette™ from Cell Robotics International, which is offered on the Internet (Figure 8; www.medicalproducts.en.ecplaza.net/catalog.asp?CatalogID=696711, visited November 11, 2010). However, these devices are relatively bulky and expensive.

Neither of these two alternative attempts (AST, laser) appears to be advantageous, nor have they gained any substantial market traction. Lancing at the fingertip is the current standard for SMBG and will likely remain so for capillary blood sampling.

Projecting the Future

Which Lancing Devices Are the "Best" and Why?

It is important to understand the various types of lancing systems and consider their pros and cons. An uncontrolled inbound trajectory, either mechanical or electronic, can be painful and may even create a wound without yielding any blood. This dry hole situation is the most irritating for the user, as even milking (i.e., pressing the wound surrounding the tissue to express blood) will not yield blood and a second lancing, or more, will become necessary. Not controlling the outbound or withdrawal of the lancet will require milking to obtain a blood sample and may result in the formation of microhematomas or bruising at the wound site that slows the wound-healing process. As a side note, we like to mention that, while excessive milking will compromise tissue integrity and may lead to prolonged wound healing, there is no evidence in the literature that it will generate free-flowing interstitial fluid, which would consequently dilute the blood sample and possibly influence the measurement result.

There are three classes of lancing technologies and actuation methods:

1. Linear motion actuation (mechanical)
2. Cam actuation (mechanical)
3. Electronic actuation

Linear Motion Actuation

Conventional mechanical lancing devices use a linear motion actuation. The drive mechanism is frequently

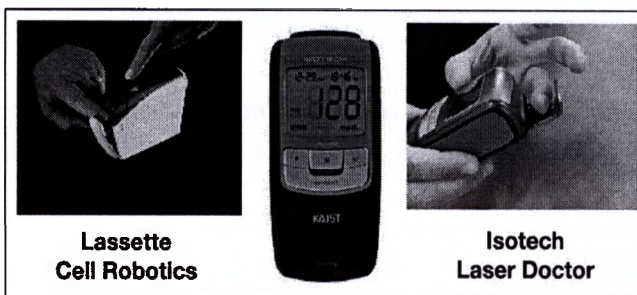


Figure 8. Devices that use a laser to lance the skin.

constructed with a pair of springs. The user compresses the springs when cocking and then releases the mechanism when pushing a firing button. The first spring releases the lancet into the skin; the second withdraws the lancet back into the protective housing of the actuator.

The lancet path is not precisely controlled along both the "normal" (i.e., forward direction of lancet) and "orthogonal" (i.e., perpendicular to main motion vector) of the trajectory. This results in a series of issues:

- inexact end point of motion (variance in pain and success rate);
- hard stop ("bang") at the deepest point of penetration (i.e., return point), which is the main cause for spontaneous pain;
- jittery path, resulting in a rough wound channel (residual pain);
- uncontrolled outbound speed (slow and delayed wound closure and after bleeding);
- overall motion "wobble" (residual pain, long-lasting trauma, and scarring); and
- bouncing of mechanism (leading to unintended relancings).

The abruptness with which the lancet comes to a stop in the skin at maximum depth, before it starts its outbound motion and returning to its starting position, is an inherent issue of this design. With the lancet at its deepest point of penetration, the greatest amount of force is applied to the skin. The drive mechanism simply bounces off the end of the device like a ball bounces back from the floor. The lancet, coming to an abrupt stop at the end point of its inbound motion, sends a shockwave into the skin, causing many pain receptors in the vicinity of the lancet to fire, even though they

are not directly struck. This amplifies spontaneous pain substantially.

Cam Actuation (Mechanical)

Devices with cam-actuation design somewhat avoid "hard stopping" of the lancet. A cam mechanism is usually spring driven and generally offers a better guided actuation. The trajectory of the lancet is tightly controlled through a guided path of the lancet holder via a pin riding in a cam. The cam mechanism allows for a predetermined speed profile with a softer return and distinct speed control for the lancet outbound trajectory. However, the outbound speed reduction is limited due to the mechanical nature of the cam. This mechanism also effectively avoids a bounce back of the lancet into the skin when the mechanism reaches its motion end point. In addition, the mechanical oscillation (or jitter/wobble) of the lance path in both directions is reduced when fired in air. However, when lancing into skin, the cam shaft, respectively, the "riding lancet holder," will transmit any mechanical wobble of the drive mechanism (e.g., due to uneven or rough cam slots) directly into the tissue because of its "forced motion profile." This effect potentially causes more harm through its forced wobble than a free-flowing (jittery) ballistic device, which is substantially dampened when traveling in skin. The first two commercial devices of this kind were developed by Roche Diagnostics (Mannheim, Germany): Accu-Chek Softclix®, a single lancet device introduced in 1992, and Accu-Chek Multiclix, a multilancing device containing six lancets in a drum, introduced in 2004.

Electronic Actuation

The third technology provides complete control of the actuation process through an electronically controlled drive mechanism. This technology uses a miniaturized electronic motor (e.g., voice coil, solenoid) coupled with a very accurate position sensor, moving the lancet into and out of the skin with precisely controlled motion and velocity. A commercial device that uses this technology was the Pelikan Sun, which was introduced in 2006 by Pelikan Technologies, Inc. (www.pelikantechnologies.com). Following rapid entry, the device decelerates the lancet to an exact, preset depth to return smoothly, without jitter, and relatively slowly. This allows quick wound closure and avoids long-term trauma. With this device, the force required to penetrate the lancet into the skin is controlled while the lancet is progressing. The benefit of tightly controlling the lancet actuation "profile" is a reproducible painless lancing that yields a sufficient and consistent blood sample for testing (also see the white paper at http://www.pelikantechnologies.com/PTI_Technology.htm).

Costs and Reimbursement

Pelikan Sun was able to raise the interest level in the lancing aspect of SMBG in general. In particular, children with diabetes highly appreciated the low pain and "soft lancing" overall (as expressed and discussed in various diabetes-related blogs). "We've had the Pelikan for about 3 months now and rarely use anything else. Everyone says they are 'used to' their current lancing device, but it is amazing what a relief it is that finger pricking does not hurt. There is a world of difference between 'virtually painless' like most devices, and 'really, truly, actually painless' like the Pelikan. The greatly reduced scarring is an excellent bonus." (<http://www.diabetesmine.com/2008/04/the-pelikan-cha.html>; visited on January 5, 2011).

This situation is a good example of how development and commercialization of a new technological approach is very complex. In addition, reimbursement issues affect the market launch of new lancing devices in most countries.

One big advantage of mechanical lancing devices is that they can be manufactured at much lower costs than any electronic device. Currently, the best performing devices on the market are cam actuation devices, which pay particular attention to controlling the lancet movement and result in lowest pain and best wound healing.^{6,25} This requires that the lancet is guided in a straight trajectory by a fairly advanced mechanical design. However, compared to the electronic drive mechanism, all available mechanical devices still induce more pain and wound rupture. The big question is how much room for improvement mechanical systems can offer while staying below apparent cost thresholds.

In defense of the payers, industry has generated little to no robust comparative data to demonstrate to payers or HCPs that these advances are truly beneficial and/or cost-effective. This is true of SMBG in non-insulin-using type 2 diabetes and many other aspects of device development in general (i.e., pumps for type 2 patients). We would like to encourage the industry to spend more on clinical data generation beyond technical device development and marketing activities, such as costly television commercials.

A fundamental issue with lancing devices is that no clinical trials have been performed to date that demonstrate that investing in a lancing device with reduced pain and better wound healing generates definite and substantial cost savings. At the same time, this issue is the key to convince insurers to reimburse such a product. It must

be demonstrated that lancing devices with reduced pain and better wound healing lead to improved clinical and patient-reported outcomes and are cost-effective.

As a first step, these studies should focus on lancing comfort in the context of the glucose meter being used and its respective blood volume requirement. Discomfort (e.g., pain, wound rupture) while using the novel lancing device should be compared to that of a well-characterized "standard" device. Such a head-to-head comparison should be performed with a single-blinded study design and employ an adequate measure to evaluate pain, lancing comfort, and overall success rate.^{6,7,16} Most studies performed have been financed by manufacturers of the tested lancing device; published outcomes of such studies tend to favor the manufacturer's device(s).^{6,7,21} Also, these studies should be registered at www.clinicaltrials.gov to ensure publication of the results.

As a second step, a critical and independent evaluation of the long-term benefits of such novel lancing devices is needed to obtain high acceptance by regulatory authorities, payers, and the scientific community. Pursuing such a long-term study, which would require a considerable sample size and a study period of at least one year, is quite expensive and often out of reach for small companies. Questions are, what are relevant endpoints of such a study: improvement in A1C, reduction in the frequency of hypoglycemic events, or improvement in quality of life? How will these be measured? It will be important to demonstrate that use of a novel superior lancing device leads to higher SMBG frequency with improved metabolic control and a better quality of life. Such a study would also need to show that all these improvements lead to tangible short- and mid-term cost savings through more indirect effects such as general acceptance of therapy, reduced hurdles to compliant behavior patterns, and better overall quality of life, all driven by substantially reducing the hurdle of a painful and stigmatizing lancing experience. The likelihood of this ever happening, regrettably, is close to zero.

The Future of Lancing Devices

Projecting the future of lancing devices requires a vision of the glucose monitoring market as a whole and must differentiate the various lancing and blood-sampling applications and related customer needs. There are four market/product segments for lancing, each of which requires a different set of technology sophistication and product deliveries and presents different cost and reimbursement hurdles:

1. Standard devices,
2. Devices for less frequent use (e.g., for calibration purposes with CGM),
3. No pain devices (e.g., for special customer groups like children), and
4. Lancing/sampling technology for integrated devices.

Standard Devices

Standard lancing devices and the lancets *per se* have improved since the 1990s and benefited from research leading to increased technical sophistication of front runner products such as SoftClix. The standard lancing device market has a volume of \$500 million+ annual revenue. Most of the lancing devices are copackaged with companion glucose meter products and are rarely sold on their own. Lancet sales provide the bulk revenue for this market.

To reduce costs, most body designs of the lancet itself are standard and allow usage across lancing devices from different manufacturers, except for the Roche Softclix system and multilancet cartridge systems. As described earlier, lancing comfort (e.g., pain, wound healing) relies on a few key factors, which are linked to quality of the lancing device and the lancet itself. The result of pairing a good lancing device with low-quality lancets and *vice versa* diminishes the benefit of distinct device/lancet combinations of certain manufacturers and often leads to unpredictable and frustrating experiences for the user. This is a problem that is rarely discussed in public and is only amplified when users assume that their "high end" lancing device determines their lancing experience and shop for lowest cost lancets.

Pain generation is at least partly understood, and the underlying principles need to be integrated into a device that is cost competitive. This market segment asks for maximum reimbursement and very low co-pay (if any). A good idea and related technology are not sufficient to make a successful product in this segment. Often, low-quality third-party lancets enter the market and advertise performance features that the lancet in itself cannot deliver reliably—if at all.

Because of its size, this market segment influences the overall speed of evolution. Production cost and cost/price pressure limit options for a more aggressive evolutionary

path. Any new technology in lancing/sampling will try to capture part of this segment (at least eventually) and therefore has to forgo expensive and elusive technology solutions.

Devices for Less Frequent Use (e.g., for Calibration Purposes)

Since 2000, CGM systems have been on the market, and several companies such as ABBOTT, Roche, DexCom, Medtronic, SMSI, and Vista BioSciences continue with their efforts to replace a major portion of the conventional SMBG market with new systems. One of the hopes with the invention of CGM systems was to eliminate the need for lancing altogether. However, to guarantee acceptable measurement accuracy, regulatory agencies require all current CGM systems to utilize initial calibration and regular recalibrations. For these calibrations, conventional SMBG measurements are mandatory. Usage of CGM as a novel monitoring option reduces the SMBG test frequency per day but cannot avoid the need for finger lancing entirely. It is hoped that further progress in the development of indwelling or novel implantable CGM technologies (www.s4ms.com/index.htm) will lead to CGM systems that do not require recalibrations. Such a development, which could make SMBG and thereby lancing obsolete, is eagerly anticipated by all patients and HCPs but is very unlikely to occur by 2020.

No Pain Devices (e.g., for Special Customer Groups Like Children)

High-performance lancing systems face less cost burden in the market segments for children, pain-sensitive adults, and needle (lancet/sharp)-phobic individuals. Here, high-cost systems can be marketed to some degree. Unfortunately, the market size of these segments does not allow recovery of substantial development cost nor justify massive marketing and advertisement campaigns. High-quality systems offered at low cost usually evolve as second and third generations of new systems, which require sufficient production volume to reach competitive price points. It is a shame, but until first generations of high-end technology systems can be offered at low cost, this segment will likely remain underserved.

Lancing/Sampling Technology for Integrated Devices

A relatively new direction, where advanced lancing is required, came with the advent of integrated glucose monitoring devices, combining all steps of SMBG within one device into a more-or-less "one-step" procedure. These devices are placed on the skin and perform the lancing step on demand. They automatically sample and

measure the glucose level in the blood sample, avoiding any step wherein the user handles blood. Several of such complex fully integrated machines are in the final stages of development and being prepared for market release. Two examples are Mendor and the POGO® system of Intuity Medical, www.mendor.com and www.presspogo.com. Also, Roche Diagnostics followed an evolutionary path with stepwise integration of multisensor and multilancet cartridges, which led to the drum/drum "sidekick" integration in ACCU-CHEK Compact Plus, www.accu-check.com/us.

The lancing and blood sampling step for fully integrated glucose monitoring systems require ultimate technological sophistication, where seamless blood sampling at the highest success rate (>95%) is a priority. This requires extreme control of actual penetration depth and spontaneous blood flow. The key functional areas influencing system performance are precise lancing and device/skin interface. High spontaneity, control of sufficient blood volume, and seamless blood transfer are the most important performance factors for integrated systems, all determined by lancet trajectory and finger positioning.

Lancing comfort (e.g., pain, wound healing) can be seen as a confounding factor and a differentiating performance requirement when designing an integrated system. A psychological benefit of such systems is the virtual disappearance of lancets as users will no longer see nor handle the individual lancet.

Summary and Conclusions

None of the minimally invasive or noninvasive CGM alternatives on the market or in development can replace SMBG right away. The need for SMBG, and therefore lancing, will not become obsolete, even if CGM systems that do not require calibration are developed and become commercially available. Continuous glucose monitoring will likely remain a smaller segment play and capture approximately 10–15% of the market, primarily due to cost and convenience reasons.

Lancing will be with us for the foreseeable future. It has come of age and should no longer be seen as the "stepchild" of glucose monitoring. Advanced blood sampling has evolved as an important aspect for monitoring system acceptance and overall compliance.

Specifically on the future of lancing, it is apparent that pain-free lancing can be accomplished, in principle, with a sophisticated electronic device. Further development

of highly integrated and less costly mechanical system designs and lower cost manufacturing technologies will be required to reach this level of sophistication. The costs of SMBG are a high burden for health care systems. Although some patients may be willing and capable of paying a premium for lancing devices with markedly improved comfort, such as with CGM systems, maintaining the economic viability of such devices would be difficult without adequate reimbursement.

Currently, there are no breakthrough technologies on the horizon that allow sophisticated lancing at a reasonable cost. We encourage companies to continue with systematic research and development while highlighting the need for appropriate broader clinical studies.

We believe that two key driving forces behind the evolution of lancing and sampling technology are as follows:

1. The need for maximum lancing comfort (including no pain, best wound healing) and
2. The advent of fully integrated systems.

In summary, rendering lancing a "nonissue" is of high importance to eliminate the barrier to better adherence to prescribed therapy regimens. This might have a greater impact on metabolic control than many of the new and expensive antidiabetic drugs that currently receive reimbursement. There is a sarcastic saying that diabetes is a "sticky" disease. However, in reality, there is a significant need to reduce the discomfort associated with lancing, which would, in turn, be important/relevant to the diabetes therapy/regimen in general.

Disclosures:

Lutz Heinemann is partner of Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany, and Profil Institute for Clinical Research, Inc., San Diego, CA. He is also an employee of the latter institute. These institutes perform clinical trials in cooperation with many pharmaceutical companies. Lutz Heinemann is not stockholder in any of the companies with which the institutes perform clinical trials. Lutz Heinemann is member of numerous advisory boards and speakers bureaus and has received honoraria from such companies.

Dirk Boecker is president of Toto Consulting, LLC, in Palo Alto, CA. Toto Consulting provides strategy development, portfolio analysis, and in-depth technology assessments in the area of diagnostics, medical devices, and disease management. Dirk Boecker has been president and chief executive officer of Pelikan Technologies, Inc. (2001–2008), a company that developed innovative lancing and BG measurement devices. Dirk Boecker assists several venture capital firms in strategy reviews and technology evaluations.

Acknowledgments:

We thank a number of colleagues for reading the manuscript critically and providing important insights into lancing devices: Dr. Guido Freckmann, Dr. M. Essenpreis, Dr. Ortrud Quarder, Dr. Volker Ludwig, Dr. Lars Krinkel, Dr. F. Schaebdau, Dr. Larry Hirsch, and Dr. Juan Frias.

References:

1. Don't Fear Diabetes. <http://www.dontfeardiabetes.com/2010/06/onetouch-delica-my-first-product-review/>. Accessed June 12, 2010.
2. Yum SI, Roe J. Capillary blood sampling for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther*. 1999;1(1):29–37.
3. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, Mayer I, Rosenbauer J, Wagner C, Zimmermann A, Kerner W, Holl RW; DPV Initiative. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(7):384–8.
4. Heinemann L. Finger pricking and pain: a never ending story. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(5):919–21.
5. Kocher S, Tshiananga JK, Koubek R. Comparison of lancing devices for self-monitoring of blood glucose regarding lancing pain. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(5):1136–43.
6. Westhoff AN, Jendrike N, Haug C, Freckmann G. Schmerzempfinden an Finger und Handballen bei Verwendung verschiedener Blutzuckermesssysteme. *Diabetologie Stoffwechsel*. 2010;5 Suppl:S41.
7. Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T. Capillary blood volume and pain intensity depend on lancet penetration. *Diabetes Care*. 2000;23(4):562–3.
8. Fruhstorfer H. Capillary blood sampling: the pain of single-use lancing devices. *Eur J Pain*. 2000;4(3):301–5.
9. Warunek D, Stankovic AK. Evaluation of lancets for pain perception and capillary blood volume for glucose monitoring. *Clin Lab Sci*. 2008;21(4):215–8.
10. Koschinsky T. Blutzuckerselbstmanagement-Report 2006 offenbart Wissens- und Handlungsdefizite. *Diabetes Stoffw Herz* 2007;16:185–92.
11. Schwarz PE, Dominguez OL, Neumann A. Blutzuckerselbstkontrolle: Komplikationen bei Mehrfachbenutzung steriler Einmallanzetten. *Diabetes Aktuell*. 2009;7(7):327–30.
12. Fujisawa T, Ikegami H, Kasayama S, Matsuhisa M, Yamasaki Y, Miyagawa J, Funahashi T, Shimomura I. Age-dependent difference in factors affecting choice of system for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(1):103–7.

13. Lekarczyk J, Ghiloni S. Analysis of the comparison of lancing devices for self-monitoring of blood glucose regarding lancing pain. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(5):1144-5.
14. Monami M, Mannucci E, Masotti G. Finger sepsis in two poorly controlled diabetic patients with reuse of lancets. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1103.
15. Fruhstorfer H, Müller T, Scheer E. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 2: relation between penetration depth and puncture pain. *Pract Diabetes Int*. 1995;12(4):184-5.
16. Fruhstorfer H, Lange H. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 3: pricking the finger can be less painful. *Pract Diabetes Int*. 1995;12(6):253-4.
17. Hönes J, Müller P, Surridge N. The technology behind glucose meters: test strips. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10 Suppl 1:S10-6.
18. Fruhstorfer H, Selzer K, Selbman O. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 4: comparison of lancets for automatic lancing devices. *Pract Diabetes Int*. 1996;13(2):58-60.
19. Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T. Capillary blood sampling: relation between lancet diameter, lancing pain and blood volume. *Eur J Pain*. 1999;3(3):283-6.
20. Fruhstorfer H, Abel U, Garthe CD, Knüttel A. Thickness of the stratum corneum of the volar fingertips. *Clin Anat*. 2000;13(6):429-33.
21. Pacaud D, Lemay JF, Buithieu M, Yale JF. Blood volumes and pain following capillary punctures in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1592-4.
22. Nakayama T, Kudo H, Sakamoto S, Tanaka A, Mano Y. Painless self-monitoring of blood glucose at finger sites. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(4):193-7.
23. Ito T, Kamoi K, Minagawa S, Kimura K, Kobayashi A. Patient perceptions of different lancing sites for self-monitoring of blood glucose: a comparison of fingertip site with palm site using the OneTouch Ultra Blood Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(4):906-10.
24. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care*. 2002;25(6):956-60.
25. Wallace DA, Pynes MK, Pineau M, Shemain A, Ginsberg BH. A randomized, controlled trial assessing perceived pain of lancing with the OneTouch® Delica™ lancing device. *Diabetes*. 2010;59 Suppl 1:P507.

Журнал о диабете Наука и технология

Том 5, выпуск 4, июль 2011 г.

© Общество техники и технологии лечения диабета

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Прокалывание: Quo Vadis (куда идешь)?

Лутц Хайнеманн, кандидат наук, 1,2 и Дирк Бокер, доктор, кандидат наук 3

Аннотация

На сегодняшний день, для большинства пациентов с сахарным диабетом стандартная процедура заключается в проколе пальцев или альтернативных мест для получения образца крови и самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК). Потребность в частом прокалывании и связанных с ним дискомфортом, а также боль могут рассматриваться в качестве ключевого препятствия для пациентов, которые соблюдают режим СКГК. Эта статья предоставляет обзор статус-кво и перспективу проведения процедуры прокалывания, с акцентом на ключевые области перспективной разработки, обусловленные потребностями клиентов и рынка. Мы также рассмотрим технические вопросы и предложим условия для возможных улучшений.

Акт пунктирования кожи с помощью скарификатора, для получения образца крови, по-видимому, остается стандартной процедурой в обозримом будущем, поскольку альтернативные способы получения образца крови не продемонстрировали общего превосходства (например, с помощью лазерной технологии). Другие методы, которые избегают полного прокалывания, также не получили широкого признания на рынке (например, минимально инвазивный непрерывный мониторинг глюкозы) или не продемонстрировали перспективность сбоку технологии (например, безконтактный мониторинг глюкозы).

В отношении измерителей уровня глюкозы в крови (ГК) и тест-полосок, прокалывание является «пасынком» в отношении коммерческого внимания и усилий в области развития. Тем не менее, были сделаны значительные технические усовершенствования в данной области ключевых потребностей клиентов, включая лучшую результативность (в отношении боли, заживления ран и долговременной чувствительности), снижение затрат и более высокую интеграцию с другими компонентами мониторинга ГК (например, интеграция прокалывающего устройства с глюкометром). С технической точки зрения, очевидно, что может проводиться очень удобный метод прокалывания. Однако для этого по-прежнему требуются передовые и сложные устройства. Для достижения такого уровня сложности и действия необходимы новые разработки с менее сложными и дорогостоящими системными конструкциями. Мотивация производителей проводить данные виды разработок скомпromетирована тем фактом, что они могут не окупить свои затраты на разработку коммерческих передовых систем прокалывания за счет прямой прибыли, а только за счет положительного влияния на соблюдение и повышения прибыльности использования датчиков.

Мы полагаем, что две основные движущие силы будут продолжать продвигать развитие технологии прокалывания и отбора проб: (1) необходимость максимального комфорта при прокалывании и (2) появление полностью интегрированных систем, предлагающих устройства, в которое включены все шаги для СКГК, что обеспечит получение «одношагового» опыта. Исполнение «неважного» прокалывания позволит устранить ключевой барьер для соблюдения режима СКГК. Предоставление сложных устройств для прокалывания, которые обеспечат высочайший уровень комфорта и / или тщательный отбор проб крови, является ключом к улучшению восприятия данной процедуры пользователем. Это может произвести более сильное влияние на метаболический контроль, чем многие из новых и дорогих антидиабетических препаратов.

Журнал о диабете Наука и технология 2011;5(4):966-981

Сведения о принадлежности автора: Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Нойс, Германия; 2 Профильный институт для клинических исследований, Инк, Сан-Диего, Калифорния; 3 Toto Consulting, LLC (Тото Консалтинг, ООО), Пало-Альто, Калифорния

Аббревиатуры: (A1C) гликированный гемоглобин, (ЗБАТ) забор крови из альтернативной точки, (ГК) глюкоза крови, (СИПД) сертифицированный инструктор по вопросам диабета, (ПМУГ) постоянный мониторинг уровня глюкозы, (ПМУ) поставщик медицинских услуг (СКГК) самоконтроль уровня глюкозы в крови

Ключевые слова: взятие крови из пальца, инсулинотерапия, прокалывание, боль, самоконтроль уровня глюкозы в крови

Ответственный автор: Дирк Бокер, доктор философии, доктор философии, президент ООО «Тото Консалтинг», 1652 Кастильеха-Авеню, Пало-Альто, Калифорния 94306; адрес электронной почты dirkboecker@mac.com

[Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

[подпись]
Биргит Гёбель (Birgit Göbel)
Глава подразделения диабета за пределами США
«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

Введение

«Одна из вещей, которую я постоянно использую, - это прокалывающее устройство. Разве не мы все? Да, да, мы используем, но я не думаю, что большинство людей так много об этом думают» 1.

Миллионы людей с диабетом ежедневно по несколько раз прокалывают свои пальцы в качестве отправной точки для выполнения самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК). Существующие рекомендации предполагают, что все люди с диабетом типа 1 измеряют уровень глюкозы, по крайней мере, 3-4 раза в день. Для других типов диабета (например, инсулинозависимые люди со 2 типом диабета), рекомендуются разные подходы, в то время как для людей с диабетом 2 типа и без лечения инсулином рекомендации для СКГК очень противоречивы (то есть в пределах от рекомендаций для частого тестирования до отсутствия тестирования СКГК вообще). Самоконтроль уровня глюкозы в крови необходим для корректировки дозы прандиального инсулина, основанной на текущем уровне глюкозы в крови (ГК) и потреблении углеводов, при использовании интенсивного режима лечения инсулином. Кроме того, СКГК позволяет выявить низкие уровни ГК для профилактики гипогликемии. С течением времени результаты СКГК могут анализироваться для выявления суточных закономерностей в гликемическом контроле пациентов, для корректировки схемы лечения диабета. С течением времени результаты СКГК могут анализироваться для выявления суточной картины в гликемическом контроле пациентов, для корректировки схемы лечения диабета.

К сожалению, процесс частого забора проб крови причиняет неудобства, он довольно болезненный, потенциально дорогостоящий и представляет долгосрочные проблемы с чувствительностью пальцев. Эти проблемы являются основными причинами, по которым, часто, пациенты не хотят выполнять СКГК и часто не следуют рекомендациям терапии.² Сокращенная частота измерения ГК тесно связана с субоптимальным метаболическим контролем [т.е. с высоким уровнем гликированного гемоглобина (A1C)]³, что в свою очередь, тесно связано с развитием осложнений, связанных с диабетом. Поэтому любое сокращение барьеров для выполнения СКГК очень важно для пациентов, во избежание серьезных осложнений диабета и столь же важно для поставщиков медицинского страхования, которые обеспокоены огромными расходами, связанными с лечением данных осложнений.⁴

Учитывая историю рынка СКГК и его эволюционное пошаговое развитие, существует значительный финансовый стимул для всех производителей выделить значительные ресурсы на внедрение следующего поколения удобства и уровня действия глюкометров, а также общего улучшения системы. Однако динамика рынка изменилась. Появление новых способных конкурентов на рынке и растущая практика проведения конкурентных торгов ускорили ценовую эрозию тест-полосок для глюкозы и привели к общему сокращению нормы прибыли системы мониторинга ГК. Это накладывает серьезные ограничения и на разработку и на внедрение новых систем прокалывания. Чтобы окупить инвестиции и получить достаточную долю на рынке, эти системы прокалывания должны быть

конкурентоспособными по стоимости и технологически передовыми.

Более того, необходимо поставить продвижение системы мониторинга глюкозы в перспективу со всей сферой соблюдения пользователями и появлением соответствующих программ борьбы с болезнями. Кроме того, при оценке ценности новых концепций необходимо учитывать новые способы взаимодействия между пользователями. Крайне важно понять взаимосвязь этих факторов, чтобы реально оценить выгоду от усовершенствований, ориентированных систем на технологии.

В конечном счете, рынок глюкометров был и, вероятно, продолжит поэтапный эволюционный путь. Новые системы прокалывания должны стремиться к балансу инноваций, качества, стоимости и риска. Любой проект по разработке будущего высокоэффективного прокалывающего устройства, который предусматривает захват значительной доли на рынке, должен принять эти реалии и предложить дизайн, который позволит достичь наивысшего эффекта в одном или более усовершенствованном инструменте и доступной стоимости. Воспринимаемая более высокая ценность и улучшенный потребительский опыт с более высоким коэффициентом действия вряд ли оправдывают какие-либо существенные косвенные издержки, которые имеют «прямое отношение к клиенту».

Давайте рассмотрим взгляды различных заинтересованных сторон в схеме мониторинга глюкозы:

Пациенты

Для пациентов СКГК, вероятно, самая неудобная часть диабетической терапии, поскольку она связана с рядом неприятных вопросов. Например, боль, связанная с прокалыванием, часто намного выше, чем перенесенная при инъекциях инсулина. Частые прокалывания кончиков пальцев субоптимальными устройствами на протяжении многих лет могут привести к развитию значительного рубцевания и потери чувствительности на кончиках пальцев (которые все еще остаются восприимчивыми к боли). Все эти следствия четко представляют собой дополнительную потерю качества жизни в дополнение к бремени хронической болезни в течение всей жизни.

Поставщики медицинских услуг

Поставщик медицинских услуг (ПМУ), как правило, осознает важность СКГК, в качестве части общего терапевтического режима. ПМУ хочет, чтобы пациент соблюдал режим СКГК, чтобы пациент мог принимать надлежащие ежедневные (от еды к еде) терапевтические решения и избегать тяжелых гипогликемических кризов. Это позволяет ПМУ, во время посещения офиса или просматривания телефона / интернета, принимать обоснованные решения о корректировке терапии. ПМУ заинтересован в принятии обоснованных терапевтических решений, основанных на частых результатах СКГК, хотя они часто уделяют мало внимания проблеме прокалывания.

Страховщики/Плательщики

Соответствие терапии - ключевая проблема страховщиков. Однако все компоненты затрат, связанные, с хроническим

заболеванием, такие как диабет, находятся под серьезным контролем. Несмотря на доказанный факт, что частый СКГК связан с лучшим контролем над регуляцией обмена и более низкой частотой долгосрочных осложнений, страховщики часто вынуждены сосредотачиваться на краткосрочном контроле над издержками.³ Зачастую это приводит к снижению их возмещений за расширенные или передовые процессы мониторинга [например, непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ)]. Страховщики начали обсуждение полезности СКГК для пациентов, не использующих инсулин, с диабетом 2 типа. Кроме того, необходимость сокращения вынуждает их часто использовать конкурентную торговлю, толкая устройства мониторинга глюкозы в ценовые войны, как это очевидно на рынках потребительских товаров. Благодаря всем этим изменениям способность компаний внедрять новые, технологически продвинутые системы, требующие более высокой цены, стала сильно ограничена.

Диагностические компании

Для некоторых крупных компаний рынок прокалывания составляет до 5-7% дохода от всего рынка мониторинга глюкозы (> 10 млрд долларов в 2010 году). Инвестиции в передовые системы прокалывания крупных компаний в первую очередь рассматриваются в связи с их потенциальным положительным воздействием на сопутствующие системы мониторинга глюкозы. Тем не менее, предложения передовых систем прокалывания, могут стать результатом хорошей финансовой отдачи на свой счет. Лидеры рынка фактически фиксируют стабильные доходы, позиционирование на рынке и позитивное восприятие клиентов, предлагая ведущие системы прокалывания. Новый аспект для инвестиций в передовые системы прокалывания будет развиваться, поскольку компании разрабатывают полностью интегрированные системы мониторинга глюкозы (то есть, интеграцию прокалывающего устройства с глюкометром), где высокодействующие прокалывающие устройства являются обязательными для использования преимуществ малообъемных датчиков глюкозы (необходимый объем крови менее 0.1 мл. см. следующее обсуждение) и осуществить одноэтапное измерение уровня ГК с возможным безболезненным отбором проб. С учетом уровня возмещений, компаниям часто приходится идти «на риск» и субсидировать системы первого поколения с надеждой окупить свои инвестиции за счет улучшения продуктов будущих поколений.

Суммируя вышесказанное, прокалывание не имеет передового места в СКГК. Этот процесс в основном недооценивается, а инвестиции в основном направляются на улучшение действия глюкометра и (ненужное) сокращение объема крови. Академические круги отражают данную ситуацию: не проводятся симпозиумы; всего лишь несколько научных заседаний; А также это касается очень небольшого количества научных публикаций, в которых сообщается о научных исследованиях касательно прокалывания. Поиск литературы в PUBMED с поисковыми терминами самоконтроля уровня глюкозы в крови и боли привел лишь к 14 совпадениям. Было проведено несколько прямых сравнительных исследований, сравнивающих различные устройства для прокалывания, демонстрирующие значительные различия в боли. 5-9.

Интересно, что системный обзор о прокалывании никогда не публиковался, что резко контрастирует с большим количеством обзоров о СКГК в целом.

Тем не менее, следует отметить, что в Интернете тема прокалывания регулярно обсуждается самими пациентами на нескольких сайтах, например, www.diabetesmine.com/2008/01/alternative-pri.html (посещаемый 11 ноября 2010 года). В Великобритании, Агентство по закупкам и снабжению Национальной системы здравоохранения также предоставляет информацию о доступных системах прокалывания (www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON202540/0?useSecondary=&showpage=2; visited November 11, 2010).

В «Руководстве по ресурсам для прогнозирования диабета 2009» приведено 51 различных устройств для прокалывания, произведенных 16 различными компаниями (forecast.diabetes.org/files/images/LancetsChartREVISED.pdf; посещаемый 1 ноября 2010 года). Это говорит о том, что устройства для прокалывания предоставляют интересную рыночную возможность для компаний, либо в качестве автономных устройств, либо в качестве компонентов систем мониторинга. Несмотря на эту привлекательность, присутствует очень мало общедоступных источников знаний о технологии и общих характеристиках этих устройств или способах их развития. Интересно, что, в отличие от глюкометров, количество статей, связанных с прокалыванием, и / или прямая реклама в диабетических журналах относительно невелика, несмотря на существенные технические ноу-хау, накопленные в диагностических компаниях на протяжении многих лет. Коммерческие тайны, находятся под полной защитой, не доступны для общественности и, что более важно, для конкурентов (например, информация о действии прокалывания в отношении геометрии скарификатора, физиологии кожи, структуры нервов, анатомии кожи и свойств текстуры). Кроме того, компании, по понятным причинам, не желают делиться потенциальными улучшениями, рекламировать направление исследований или стратегии будущего продукта.

Эта обзорная статья рассматривает общедоступные знания о ключевых аспектах технологии прокалывания и будущих возможностях для ее улучшения.

Область прокалывания

Попытка предсказать и оценить будущее процедуры прокалывания требует понимания приоритета потребительских потребностей и того, сколько и каких классов ожидают различные системы прокалывания. Кроме того, потребности конкретного клиента, связанные с прокалыванием, следует рассматривать как часть всей системы измерения уровня глюкозы, а также рассматривать в свете общего развития в области лечения диабета и хронических заболеваний, все из которых направлены на улучшение соответствия. Рассмотрение систем прокалывания и возможных будущих разработок должно поддерживать соответствие высокой терапии в качестве ориентира и конечной цели. **Рисунок 1** изображает эту ситуацию и показывает главные аспекты лечения диабета и прокалывания как часть общей схемы мониторинга глюкозы.

Усилия по управлению ходом заболевания сами по себе играют важную роль в соответствии пациента с рекомендованными схемами терапии и могут помочь людям

принять или перенести технические и неудобные препятствия (например, боль при прокалывании). Иногда, однако, улучшения в соблюдении могут быть достигнуты более легко и эффективно с изменениями поведения, основанными на управлении заболеванием. Таким образом, любая компания, рассматривающая инвестиции в улучшение соответствия терапии путем совершенствования технологий, должна рассматривать инвестиции в управление болезнями как реальную альтернативу, чтобы не переборщить с передовыми техническими разработками. Тем не менее, процедура прокалывания играет роль «стража» в общем каскаде мониторинга глюкозы. Можно утверждать, что сегодня она представляет собой ключевой барьер для соблюдения пациентами предписанного режима СКГК. Устранение этого барьера имеет много преимуществ и может существенно принести помощь сегодняшней борьбе с диабетом.

Наше обсуждение «будущей процедуры прокалывания» структурировано по трем аспектам:

1. Рассмотрение потребностей клиентов в качестве приоритетных критериев эффективности в свете
2. Технические возможности и ограничения при учете

3. Аспекты системы продуктов (например, стоимость и возмещение).

Рисунок 2 предоставляет обзор ключевых определяющих факторов в этих трех областях.

Потребительские потребности

Чтобы определить, какие технические усовершенствования и инвестиции необходимы, нужно расставить приоритеты для неудовлетворенных потребностей клиентов и рассмотреть их рыночную значимость и взаимозависимость (например, соотношение цены и эффективности действия). К сожалению, не существует общедоступных исследований, которые позволили бы провести такую объективную оценку. На рисунке 3 представлен субъективный взгляд авторов на рыночную значимость различных потребностей клиентов, и поэтому его следует интерпретировать с осторожностью при определении будущих направлений.

Боли и заживление ран являются первоочередными аспектами работы. Полное возмещение расходов наряду с бескомпромиссной простотой использования - наивысшие системные требования.

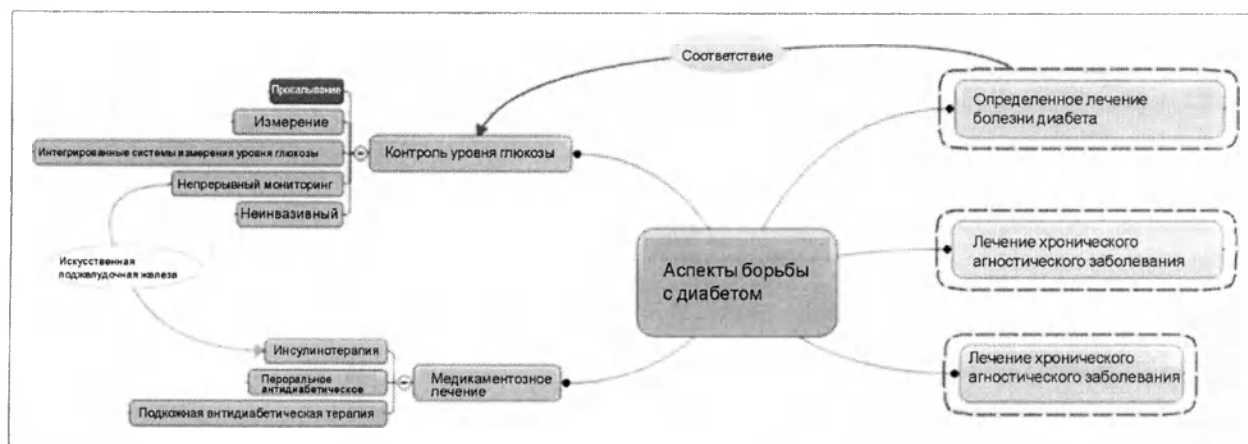


Рисунок 1 Общий вид борьбы с диабетом и позиция процедуры прокалывания

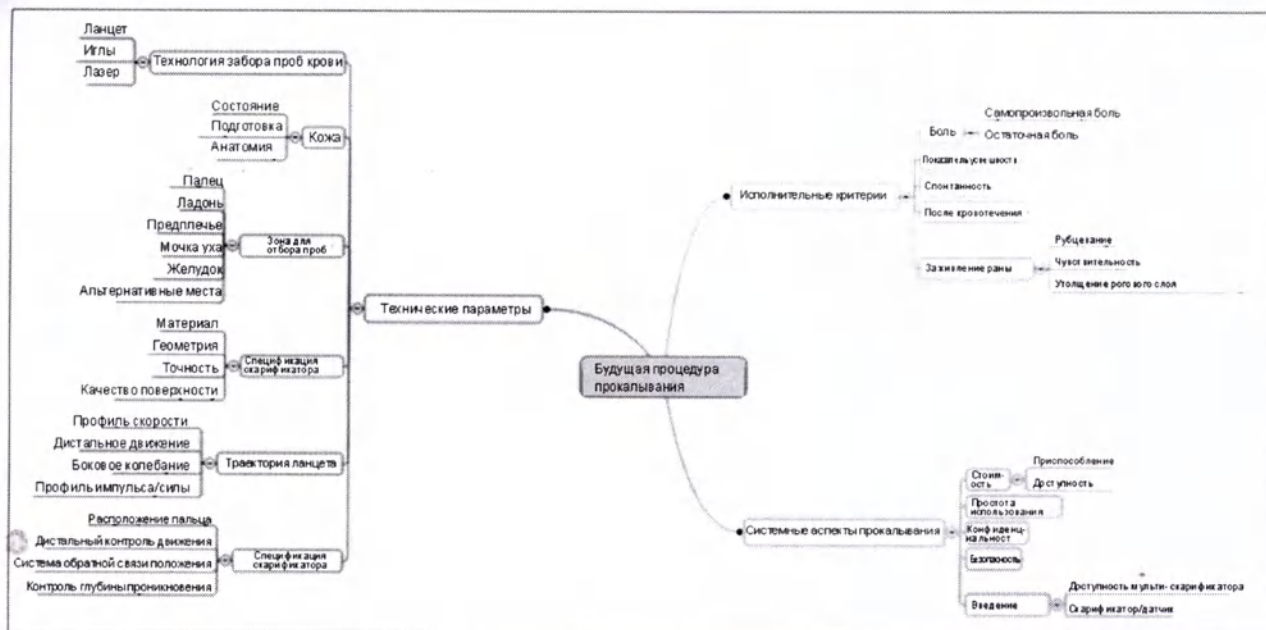


Рисунок 2 Будущая процедура прокалывания: обзор ключевых определяющих факторов в трех областях

Потребности клиента		Значение
Действие	Самопроизвольная боль (отсутствие боли)	3
	Заживление раны (рубцевание/чувствительность)	2
	Заживление раны (подкожное утолщение)	2
	Остаточная боль (отсутствие боли)	2
	Спонтанность	1
	Показатель успешности	1
	После кровотечения	1
	Стоимость инструмента (высокое действие)	3
	Введение ланцета / датчика	3
	Простота использования	3
Системные аспекты	Доступность цены (полностью возмещена)	2
	Безопасность	2
	Доступность введения мульти- скарификатора	1
	Конфиденциальность	1

Рисунок 3 Приоритетный список потребностей клиентов в отношении (1) действия и (2) системных аспектов прокалывающих устройств. Масштаб от 3 (высокий) до 1 (низкий). ПК, подкожно.

При определении приоритетов в этих аспектах необходимо различать концепции текущего устройства для прокалывания от будущих полностью введенных систем,

где выборка и функция датчика интегрированы в одношаговый процесс измерения (см. Следующее обсуждение). Такие системы имеют большой потенциал, несмотря на технические трудности и требующие значительных усилий в области развития.

Современная практика

Современная практика прокалывания и ее предполагаемые препятствия являются важными аспектами проектирования будущих систем. Основные вопросы заключаются в следующем:

1. Как пациенты практикуют прокалывание на повседневной основе (и почему)?
2. Почему мы прокалываем пальцы (несмотря на их высокую чувствительность)?
3. В каком объеме образца крови мы нуждаемся?
4. Как мы уменьшаем боль?

Как пациенты практикуют прокалывание на повседневной основе (и почему)?

Дискомфорт при прокалывании, например, самопроизвольная боль (то есть боль, которая ощущается сразу при прокалывании), остаточная боль (то есть длительная боль, которая ощущается в течение минут или даже часов после факта прокалывания), и заживление ран увеличивается при использовании пациентами одного и того же скарификатора несколько раз, так как острота скарификатора уменьшается. Собственно, речь идет не столько об остроте скарификатора (краях граней), сколько о стиге кончика скарификатора (рисунок 4).

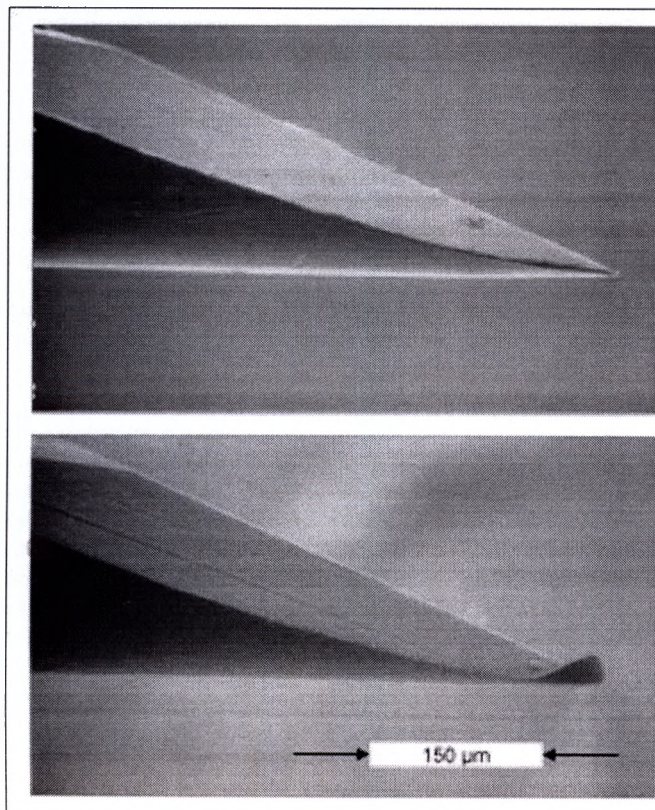


Рисунок 4. В естественном виде и использованный скарификатор после одноразового проникновения через кожу

Кончик согнутого скарификатора влияет на самопроизвольную боль иначе, чем остаточную боль и заживление ран. Когда скарификатор согнут во время входящей траектории и извлечен в дрожащей или не прямой линии, согнутый наконечник «делает шероховатым» канал раны, что вызывает (1) остаточную боль, (2) плохое закрытие раны (в том числе после кровотечения) и (3) нарушение заживления ран (например, рубцевание). Время дрожания в движениях извлекающего скарификатора значительно отличается среди различных устройств прокалывания, что объясняет, почему отрицательные эффекты сгиба наконечника скарификатора (который всегда происходит) изменяется в зависимости от используемого устройства прокалывания. Поэтому остаточная боль ниже для систем с прямыми траекториями скарификатора. Это означает, что с некоторыми устройствами скарификатор может использоваться чаще, прежде чем он начнет причинять боль (то есть остаточную боль), что особенно важно для частых пользователей, которые не могут решиться на смену скарификатора по несколько раз в день.

Боль, связанная с прокалыванием, также способствует негативному восприятию диабета и его терапии в целом. Дискомфорт при прокалывании часто влечет за собой реактивную депрессию в качестве психологического побочного эффекта и часто добавляет невосприимчивость к общей терапии, особенно у детей, которых сложно убедить несколько раз в день выполнять СКГК. Такая невосприимчивость также добавляет стресс в ситуацию в семье, поскольку она ставит родителей и опекунов в

конфликтную ситуацию, так как они пытаются избежать боли для близкого человека, но при этом обеспечивают необходимый и болезненный режим терапии. Интересно, что довольно безобидная процедура прокола пальца, по-видимому, ведет к негативному восприятию диабета в такой же или даже большей степени, чем по существу безболезненная, но потенциально гораздо более рискованная подкожная инъекция инсулина (т.е. передозировка или недостаточная дозировка инсулина, связанного с серьезными рисками для здоровья).

Лишь немногие опубликованные данные обследований показывают, как часто пациенты с диабетом используют данный скарификатор в повседневной жизни. В одном исследовании, которое было в большей степени сосредоточено на этапах измерения СКГК, только 10% пациентов сообщили о замене скарификатора при каждом использовании 10 (рисунок 5).

В приведенном исследовании приводятся следующие причины, по которым пациенты не меняли скарификаторы чаще:

- Скарификаторы не тупятся (64%)
- Скарификаторы не должны быть стерильными (57%)
- Простота использования (45%)
- Забыли заменить скарификатор (38%)
- Стоимость (31%)

Выполнение этого исследования было поддержано одной из крупнейших диагностических компаний. Данные другого опроса, проведенного в Германии, также спонсируемого производителем прокалывающих устройств, также указывают на то, что многие пациенты редко меняют скарификаторы и делают это с нерегулярными интервалами. Например, пациенты ждали приблизительно 2-3 недели, что эквивалентно примерно 50-100 измерениям, учитывая 3-5 измерений в день, до изменения их скарификатора 11.



Рисунок 5. Самостоятельная частота использования данного скарификатора пациентами больных диабетом (1, используемый однажды).

Однако не было упомянуто, какое фактическое устройство для прокалывания было использовано, что, как объяснено ранее, важно при выводе заключений. Эти обследования стоят перед потенциальной систематической ошибкой отбора, поскольку с большей вероятностью будут участвовать более мотивированные пациенты. Вполне возможно, что повторное использование скарификаторов является еще более распространенным явлением, чем предполагалось в этих исследованиях.

Было бы интересно увидеть результаты большего числа исследований подлинности прокалывания, также из разных стран. Другие факторы, кроме боли и заживления ран, могут играть более доминирующую роль в странах, где системы прокалывания и одноразовые не возмещаются (например, Австралия). Подобные исследования могли бы также рассказать, сколько пациентов изучают и помнят о повторном использовании скарификатора во время первоначального обучения терапии диабета, если они вообще в нем участвовали. Насколько нам известно, глубина и ширина обучения лечению диабета часто ограничивается временными и стоимостными ограничениями, по крайней мере, в Соединенных Штатах, поскольку связанные с прокалыванием аспекты образования и обучения редко получают достаточное внимание, несмотря на их существенное влияние на общее соблюдение правил. Лучшая подготовка и глубокое понимание приведут к улучшению навыков прокалывания и, вероятно, улучшит качество жизни, даже без какого-либо технического усовершенствования системы прокалывания. Было бы полезно, если бы пациенты принимали активное участие в выборе своего первого прокалывающего устройства. К сожалению, они обычно начинают контролировать лечение диабета в жизни с помощью прокалывающего устройства, которое поставляется вместе с глюкометром, который может не показать наилучших результатов. Использование более лучшего устройства с самого начала лечения имеет большое значение в дальнейшем.

Другим важным аспектом процедуры прокалывания, по которому пациенты должны пройти обучение, является правильная настройка глубины проникновения скарификатора. Сегодня многие устройства допускают такую настройку, даже несмотря на то, что их точность часто оставляет желать лучшего. Пациентам необходимо осознать и оценить, насколько они могут уменьшить дискомфорт прокалывания, правильно регулируя настройки глубины для разных участков прокалывания (то есть, пальцев). Они должны найти оптимальный баланс между установкой глубины, достаточным количеством крови и показателем успешности.

Некоторые современные устройства для прокалывания, такие как Roche's Accu-Check Multiclix® (Акку-Чек Мультикликс от Роше), содержат инъекционный патрон или барабан с большим количеством скарификаторов. Это важный аспект для многих пациентов (а не только для пожилых пациентов), которые обычно избегают замены обычного устройства для прокалывания просто потому, что они часто неуклюжи и требуют хорошей ловкости и зрения.¹² Эти устройства также обладают психологическим преимуществом, людям не нужно обрабатывать или видеть индивидуальный скарификатор,¹³ что относится к общей тревоге процедуры прокалывания и иглофобиям (скарификаторной / острой). Несмотря на более высокую стоимость, использование нового скарификатора для каждого измерения дает очевидные преимущества: он улучшает форму раны, уменьшает боль и позволяет

избежать возможных инфекций и даже (редко) сепсиса пальца.^{11,14}

Очевидно, что ключевое значение для пациентов состоит в том, насколько хорошо они были проинструктированы о ежедневном выполнении процедуры прокалывания. Чаше всего такие обучения выполнялись предпочтительно сертифицированными инструкторами по лечению диабета (СИПЛД), а не лечащим врачом. Обучение, предоставляемое СИПЛД, не следует недооценивать; Это обучение является отличной возможностью для оптимизации процесса прокалывания с использованием имеющихся в настоящее время продуктов. СИПЛД может идентифицировать и обучать пациентов использовать лучшее скарификаторное устройство для своих индивидуальных потребностей, оценивая ловкость, познавательную способность, стиль обучения, координацию, тип кожи / чувствительность и остроту зрения. Кроме того, пациенты, как правило, менее робки, прося разъяснений от СИПЛД по сравнению с врачом. Во время обучения СИПЛД должны учитывать следующие аспекты:

- Оценку и совместное принятие решения скарификаторного и вспомогательного прокалывающего устройства;
- Функцию устройства, включая оценку необходимого проникновения; а также
- Исправление проблем.

Очевидно, пациентов нужно не только инструктировать, но также и контролировать, практикуя процедуру прокалывания чтобы узнать о:

- Подготовке кожи,
- Выборе участка,
- Советах для получения достаточного образца крови,
- Советах по уменьшению дискомфорта и
- Альтернативных участки - когда и как.

Пациенты должны получать письменную инструкцию для закрепления, а также соблюдать последующие посещения для оценки техники прокалывания, а также любых потенциальных трудностей.

Почему мы прокалываем пальцы (несмотря на их высокую чувствительность)?

Кончики пальцев - это область человеческого тела с наибольшей плотностью трех типов нервных рецепторов (касание, давление и боль), у всех разные стимуляции и пороговые значения. Фактически можно стимулировать один тип рецептора и оставить другой бездействующим. Каждый, вероятно, испытал это: порезав палец кусочком стекла, который был едва ощутимым (ощущение прикосновения), не вызывал ощущения давления и, что удивительно, не вызывал непосредственную / самопроизвольную боль. Этот пример действительно имеет важное практическое значение при проектировании высокоэффективных прокалывающих устройств. Чем ближе прокалывающее устройство может имитировать эту ситуацию «порез куском стекла», тем менее болезненным она является (если она находится в пределах пороговых значений таких важных параметров, как проникновение, глубина, траектория скарификатора и т. д.).

Однако большинство устройств для прокалывания еще не достигли этого идеала и тем самым время от времени вызывают непосредственную и остаточную боль в значительной степени. Тем не менее, пациенты, прежде всего, прокалывают свои кончики пальцев для сбора капиллярных образцов крови, главным образом потому, что на кончиках пальцев имеется хорошее кровоснабжение.^{2,15,16} Капиллярная кровь может браться из верхнего дермального сплетения кожи, с типичной глубиной прокола менее 2000 мкм. Эти сплетения проникают из капилляров и артериол через артериовенозные сбросы крови. Плотность папиллярного капилляра составляет 50-70 / мм² на кончике пальца, что соответствует капиллярно-капиллярному расстоянию 120-140 мкм (размер ячеек). Для сравнения, плотность у тельца составляет всего 20-40 / мм², что соответствует размеру ячеек 160-220 мкм. Артериовенозные сбросы крови многочисленны на безволосой коже (например, пальце, ладони, мочке уха) и почти отсутствуют на волосистой коже (например, рука, нога, живот).

Получение пробы крови достаточного объема для выполнения успешного измерения БГ требует, чтобы скарификатор прорезал верхние слои кожи на глубину, открывающую достаточное количество мелких кровеносных сосудов. Капиллярное и / или венозное кровяное давление затем вытеснит кровь наружу через раневой канал. Однако этот спонтанный кровоток будет происходить только в том случае, если местное кровяное давление будет достаточным для открытия раневого канала.

Пациенты предпочитают прокалывать кончики пальцев, потому что это удобно (то есть палец помогает перенести кровь на кончик тест-полоски глюкометра) и обеспечивает высокий процент успеха. Показатель успеха определяется в качестве процента проб проколов, которые дают достаточное количество крови при первой попытке прокалывания и сводят к минимуму необходимость неприятного повторного прокалывания. Современные устройства для прокалывания отличаются друг от друга, однако можно предположить, что большинство из них достигают показателя успеха на кончиках пальцев более 90%. На успех влияют также другие «системные» факторы, включая температуру окружающей среды, температуру пальцев, общую циркуляцию и другие. Важно подчеркнуть, что идеальный участок для прокалывания на кончике пальца учитывает, как достаточность объема крови, так и боль. Именно, процедура прокалывания должна происходить на латеральных участках кончика пальца, а не на «подушечке». Сосудистые серия дуг гораздо плотнее по бокам пальца, в то время как нервные окончания намного плотнее на подушке.

В каком объеме Кровяной капли мы нуждаемся?

Объем крови, необходимый для глюкометров для надежного измерения уровня глюкозы крови, с 1980-х годов был значительно снижен с приблизительно 20-30 мл до 0,3 мл или менее.¹⁷ Однако, обработка объемов крови менее 1-2 мл в день представляется непрактичным для многих, если не для большинства пользователей, скорее всего из-за нарушения зрения и ловкости.

На рисунке 6 показана взаимосвязь между объемом капель крови и ее диаметром, 1 мл капли крови в диаметре 1,24-1,56 мм, в зависимости от гематокрита, поверхностного натяжения и положения пальца. Капля 0,5 мл имеет диаметр 0,98-1,24 мм. Канал ввода крови типичной тест-полоски современных глюкометров имеет ширину приблизительно 0,3-0,5 мм; Пользователь должен расположить каплю крови на своем пальце к этому отверстию. Это обеспечивает соотношение безопасности 1: 2-1: 3 при рассмотрении видимого диаметра капли крови. Если пользователь помещает тест-полоску за пределы этого окна «капиллярного вытягивания», образец может «зацепиться» между передней частью тест-полоски и поверхностью кожи, что часто приводит к размыванию крови и расточительству образца и требует повторного прокалывания кончика пальца.

По этой причине любое уменьшение потребности в объеме крови ниже этого «порога обработки пользователем» в 1-2 мл является только академическим преимуществом. Большинство пользователей не могут извлечь выгоду из высоко рекламированного «супернизкого объема» современных тест-полосок.

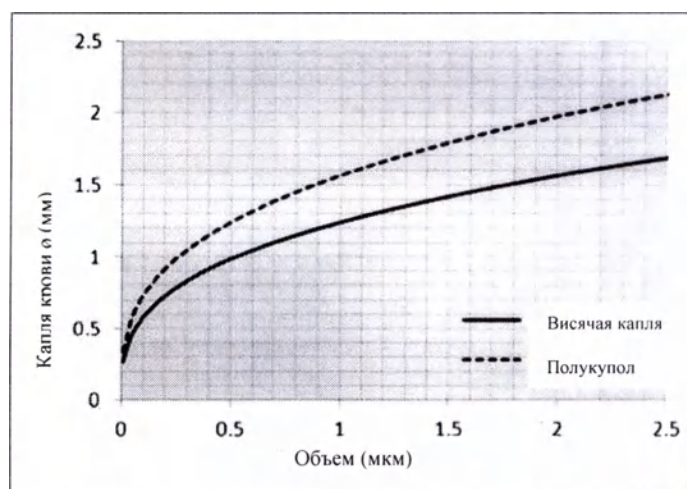


Рисунок 6 Взаимосвязь между объемом капли крови и ее диаметром

Поэтому в отношении требуемого объема крови разработка текущих датчиков достигла уровня технической сложности, что выходит за пределы практической ценности. Поэтому дальнейшие разработки должны быть направлены на улучшение производительности процедуры прокалывания.

Ситуация полностью меняется, если сама система «обрабатывает» перенос крови, что будет иметь место при полностью интегрированных измерительных системах СКГК. Несколько типов этих интегрированных систем уже находятся в разработке в четырех крупных компаниях и некоторых небольших компаниях. Ранние шаги в этом направлении были коммерциализированы с переменным успехом. Abbot Softact (Абботт СофтАкт) был снят с рынка в конце 2006 года; Roche Compact II® (Роше Компакт II®) использует «полунтеграционный» подход с поперечной схемой тест-полосок и скарификатора; Accu-Check Mobile® (АккуЧек Мобайл®) использует ленту, содержащую 50 тестов и прилагаемое скарификаторное устройство; Accu-Check FastClix Mobile® (Акку-Чек ФастКликс Мобайл®) предлагает шесть скарификаторов в барабане, который также является съемным для скарификатора на другой стороне. Другие методы были объявлены в патентной литературе: Kumetrix (Куметрикс) (США 5801057), Lifescan (ЛайфСкан) (США 03/0212423), Roche (Роше) (США 6,572,566), Vyteris (Витерис) (США 04/0064068), Pelikan Technologies (Пеликан Технолоджис) (США 2003/0199893), iSense (айСенс) (США 04/0138541) и Rosedale Medical (Роселайл Медикал) (теперь Intuity (Интуити), США 6540675).

Другим важным аспектом текущего несоответствия сложности тест-полосок (то есть требуемого объема крови) и практических проблем с обработкой является избыточный объем крови, который больше не «потребляется» датчиками сверхнизкого объема. Эта лишняя кровь должна быть обработана и очищена пользователем. Это не только раздражает; это также поднимает проблему гигиены.

Кроме того, важна воспроизводимость генерирования образца крови достаточного объема. Нелинейно возрастает техническая сложность воспроизводимого получения все меньшего количества крови. Генерирование образцов крови с точными количествами в небольших объемах менее 0,5 мл накладывает возможность на существующую систему, главным образом в отношении контроля глубины проникновения. В современных системах для прокалывания на месте нет средств для контроля глубины, что объясняется различиями в свойствах тканей. Единственным исключением является Пеликан Сан®, о котором речь пойдет ниже. Следовательно, многократные попытки создания меньших объемов приведут к неприемлемо низким коэффициентам успеха, потому что прокалывание будет неточным на все меньших глубинах, так как будет отсутствовать контроль глубины прокалывания. Как было сказано ранее, общий коэффициент успешности существующих систем прокалывания составляет около 90-95%, что уже является погранично низким. Любое ухудшение этого значения, даже если оно сопровождается улучшением боли, заживлением ран и другими параметрами, не будет приемлемым.

Как уменьшить боль?

Боль при прокалывании определяется несколькими факторами: глубина проникновения, скорость проникновения, общая траектория скарификатора,

геометрия скарификатора, поверхность кожи, фиксация кожи, 5 и анатомическое положение на кончике пальца. Большинство изготовителей добились значительного прогресса в отношении качества скарификатора, т. е. Улучшили точность фиксации, качество наконечника, эффективную полировку и покрытие для плавного скольжения в кожу. Однако в конце 1990-х годов стало ясно, что не только спецификация скарификатора (например, диаметр или размер измерителя, геометрия) определяет боль при прокалывании. 7,8,15,16,18-20 Тем не менее компании продолжают рекламировать уменьшенный диаметр в качестве основного фактора для уменьшения боли, несмотря на то, что уменьшение диаметра скарификатора (в диапазоне нескольких размеров калибровки) не всегда является выгодным. Диаметр скарификатора должен иметь определенный размер для того, чтобы разрезать достаточное количество кровеносных сосудов, давая достаточное количество крови.¹⁹ Если скарификатора слишком тонкий, он должен проникать глубже в кожу, чтобы реализовать свой полный эффективный диаметр на глубине капиллярного русла. В то время как его кончик проникает глубже в нервные слои и, следовательно, вызывает больше боли. В этом контексте важно отметить, что существуют, по меньшей мере, три основные системы размеров калибровки, которые используются для указания диаметра провода (см. Таблицу 1). В Соединенных Штатах Америки в основном используется американская проводная система. Однако в Европе и Японии существуют другие спецификации. Другими словами, если нет четкого указания на то, какая система калибровочных размеров используется, сравнительные исследования и заявления о размере скарификатора (www.powerwerx.com/wiregauge.asp) могут вводить в заблуждение. Было бы полезно, чтобы все компании использовали международную систему обязательной / используемой международной системы единиц (МСЕ) для представления данных о диаметре скарификатора в миллиметрах.

Дополнительные ключевые факторы, определяющие комфорт при прокалывании (то есть снижение самопроизвольной и остаточной боли, заживление ран и уменьшение рубцевания), являются гладкостью движения скарификатора (включая «мягкий» стоп в точке возврата траектории) и фактической глубиной проникновения.^{2,15,16} Значительные улучшения уже были достигнуты путем тщательного контроля этих характеристик движения скарификатора, которые будут рассмотрены ниже. По меньшей мере, четыре типа факторов определяют точность и точность достижения относительно фактической глубины проникновения и точного достижения желаемого капиллярного слоя (а не за его пределами, рисунок 7). Эти факторы вместе с их кумулятивными отклонениями определяют общую точность и, что не менее важно, точность реализованной глубины проникновения. В идеальном случае точность должна быть больше (меньше) ± 100 мкм при анатомической толщине капиллярного русла. Значительное превышение капиллярного русла (+200 мкм) приведет к дополнительной боли и стимуляции нерва, в то время как недопопадание приведет к недостаточному количеству крови.

Слой кожи с самым высоким различием в толщине — роговой слой, который отличается не только от человека к человеку, но и от пальца к пальцу и даже от самого кончика пальца. Он может изменяться более чем на несколько сотен

микрометров от центральной (не рекомендуется для прокалывания) до боковых (предпочтительных) зон.²⁰ Толщина рогового слоя колеблется от <50 мкм (например, младенцев) до > 1000 мкм (например, музыканты, взрослые рабочие) и может варьироваться в пределах человека более чем на 500 мкм по различным пальцам и участкам. Подкожная толщина также зависит от возраста пациента.²¹ Поэтому, когда целью являются оптимальный комфорт и высокий уровень успеха, глубина проникновения должна регулироваться не только индивидуально, но и поперек пальцев (см. Предыдущее обсуждение в отношении обучающихся пациентов).

Однако существующие устройства для прокалывания (за исключением электронного устройства для прокалывания Pelikan Sun (Пеликан Сан), Пеликан Технолоджис, Инк., Пало Альто, Калифорния) не могут достичь оптимальной точности глубины проникновения в пределах нескольких сотен микрометров. Разработка и производство механических устройств, которые могут достичь высокой точности, особенно сложны, потому что свойства кожи, такие как эластичность и гидратация кожи, изменяются в течение дня и требуют соответствующей информации на местах, которую эти устройства не собирают (пока).

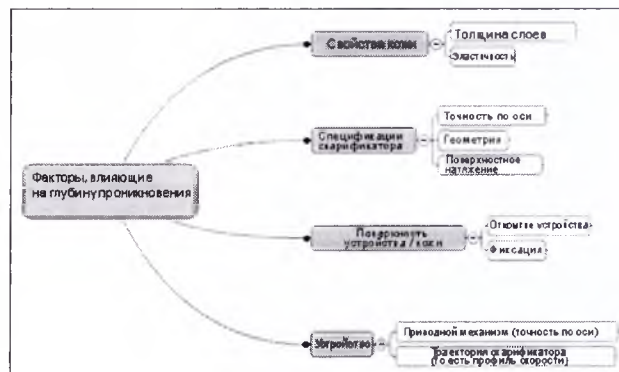
Попытки уменьшить / избежать боли при прокалывании

Одна попытка уменьшить боль при прокалывании была разработана в конце 1990-х годов с использованием так называемых «альтернативных мест» для прокалывания [альтернативное тестирование места (АТМ)].² Прокалывая кожу на животе, руке, бедрах или ладонях рук, Все места с гораздо более низкой плотностью болевых рецепторов некоторое время пользовались популярностью.²³ Провозглашенное и сильно рекламируемое преимущество АТМ уменьшает боль при отборе проб. Однако, это не имело место в действительности, и, насколько нам известно, АТМ имеет гораздо более низкие «показатели успеха», чем забор проб на кончиках пальцев. Это также связано с риском кровоподтёков на коже / одежде из-за неполного закрытия раны и продолжительного кровотечения из этих участков прокалывания. Другим недостатком является трудность в выполнении этой процедуры публично, не привлекая слишком много внимания, вопрос конфиденциальности. Кроме того, оказалось, что результаты СКГК, выполненные с образцами крови, полученными с этих мест, не соответствуют уровням капиллярной ГК, измеренным в образцах, собранных на кончиках пальцев, когда уровни ГК быстро изменяются.²⁴ Интересно, что обзор не был опубликован, обобщая проведённые многочисленные исследования об АТМ, и так называемом явлении АТМ.

Таблица 1.
Измерения в миллиметрах трех основных систем размера калибровки (американские, британские и стандартные)

Калибр	АПК	БПК	СПК
21	0.72390	0.78740	0.81280
22	0.64262	0.71120	0.71120
23	0.57404	0.63500	0.60960
24	0.51054	0.58420	0.55880
25	0.45466	0.50800	0.50800
26	0.40386	0.45720	0.45720
27	0.36068	0.40640	0.41656
28	0.32004	0.34290	0.37592
29	0.28702	0.33020	0.34544
30	0.25400	0.30480	0.31496
31	0.22606	0.25400	0.29464
32	0.20320	0.22860	0.27432
33	0.18034	0.20320	0.25400
34	0.16002	0.17780	0.23368 *
35	0.14224	0.12700	0.21336
36	0.12700	0.10160	0.19304

АПК, Американский проволочный калибр; БПК, Британский проволочный калибр; СПК, Стандартный проволочный калибр



Еще одна попытка забора крови с уменьшением боли - это устройство, в которых используется лазер, который «выжигает» дырки в коже с помощью сублимации ткани, вызванной высокоинтенсивной температурой.²

«Пронзание» кожи с помощью лазера создает различимый «взрыв», небольшое облачко дыма и запах обожженной плоти. Кроме того, сформированные цилиндрические полости не заживают хорошо из-за удаления ткани кожи. Кроме того, сформированные цилиндрические впадины не заживают хорошо из-за удаления ткани кожи. Примерами таких устройств являются ISOTECH's Laser Doctor ® (Изотеч Лазер Доктор®) (www.abimed.org.br/associados/kotra.pdf) и Personal Lasette™ (Персонал Лазетте™) от Cell Robotics International (Селл Роботикс Интернешенал), который предлагается в Интернете (Рисунок 8; www.medicalproducts.en.ecplaza.net/catalog.asp?CatalogID=696711, посещаемый 11 ноября 2010 года). Однако эти устройства относительно громоздки и дороги. Ни одна из этих двух альтернативных попыток (АТМ, лазер), по-видимому, не выгодна, и они не получили какой-либо значительной доли рынка. Прокалывание кончика пальца является текущим стандартом для СКГК и, вероятно, останется таким же для капиллярного отбора проб крови.

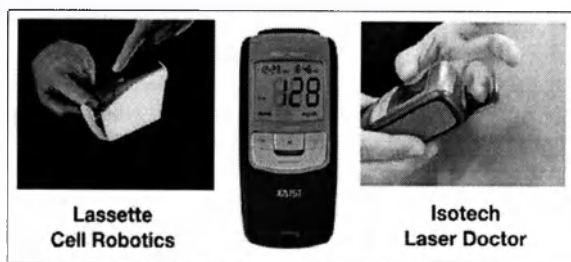


Рисунок 8. Устройства, которые используют лазер для прокалывания кожи.

Проектирование будущего

Какие лазерные устройства являются «лучшими» и почему?

Важно понимать различные типы систем прокалывания и учитывать их плюсы и минусы. Неконтролируемая входящая траектория, механическая или электронная, может быть болезненной и даже может создать рану, не вызывающую крови. Эта ситуация с сухими отверстиями является наиболее раздражающей для пользователя, так как даже массирование (то есть прижатие раны, окружающей ткани, чтобы выдавить кровь) не даст крови, и потребуются второе прокалывание или более. Неконтролируемое удаление или выведение скарификатора потребует надавливания для получения образца крови и может привести к образованию микрогематом или синяков на месте раны, что замедляет процесс заживления раны. В качестве примечания, мы хотели бы упомянуть, что, в то время как чрезмерное массирование поставит под угрозу целостность ткани и может привести к длительному заживлению раны, в литературе нет доказательств того, что она будет генерировать в свободно текущую тканевую жидкость, что, следовательно, приведет к разбавлению образца крови и, возможно, повлияет на результат измерения.

Существуют три класса технологий прокалывания и способов приведения в действие:

1. Линейное приведение в движение (механическое)
2. Приведение в действие кулачка (механическое)
3. Электронное приведение в действие

Линейное управление движением

Обычные механические прокалывающие устройства используют линейное движение. Механизм привода часто имеет пару пружин. Пользователь сжимает пружины при взводе, а затем отпускает механизм при нажатии спусковой кнопки. Первый выброс с помощью пружины выпускает скарификатор в кожу; Второй забирает скарификатор обратно в защитный корпус привода.

Траектория скарификатора не контролируется точно как по «нормальной» (то есть прямому направлению скарификатора), так и по «ортогональной» (то есть перпендикулярной к главному вектору движения) траектории. Это приводит к ряду проблем:

- неточная конечная точка движения (колебания боли и частота успеха);
- жесткая остановка («удар») в самой глубокой точке проникновения (то есть, точка возврата), которая является основной причиной самопроизвольной боли;

- нервный путь, приводящий к неровному каналу раны (остаточная боль);
- неконтролируемая исходящая скорость (медленное и отсроченное заживление раны и после кровотечения);
- общее движение «колебание» (остаточная боль, длительное повреждение и рубцевание); а также
- дрожание механизма (приводящее к непреднамеренным повторениям прокалывания).

Резкость, с которой скарификатор останавливается в коже на максимальной глубине, до того, как она начинает свое движение за пределы и возвращается в исходное положение, является неотъемлемой проблемой такой конструкции. Когда скарификатор находится в самой глубокой точке проникновения, наибольшее количество силы прикладывается к коже. Механизм привода просто отскакивает от конца устройства, как мяч отскакивает от пола. Скарификатор, внезапно останавливаясь в конечной точке входящего движения, посылает ударную волну в кожу, заставляя многие болевые рецепторы поблизости от скарификатора воспаляться, даже если они непосредственно не поражены. Это существенно усиливает самопроизвольную боль.

Кулачковый механизм (механический)

Устройства с кулачковым приводом отчасти избегают «жесткой остановки» скарификатора. Кулачковый механизм, как правило, приводится в движение пружиной и, как правило, обеспечивает лучшее управляемое приведение в действие. Траектория скарификатора жестко контролируется заданной траекторией каретки с помощью булавки, движущейся в кулачке. Кулачковый механизм допускает заданный профиль скорости с более мягким возвратом и четким контролем скорости для траектории выхода скарификатора. Однако уменьшение скорости при удалении ограничено из-за механической природы кулачка. Этот механизм также эффективно предотвращает толчок скарификатора в кожу, когда механизм достигает конечной точки движения. Кроме того, механические колебания (или вибрация / колебание), траектории скарификатора в обоих направлениях уменьшаются при выстреле в воздух. Однако при прокалывании в кожу кулачковый вал, соответственно, «едущая каретка» будет передавать любое механическое колебание приводного механизма (например, из-за неровных или шероховатых фигурных пазов) непосредственно в ткань из-за его «принудительного контура движения». Этот эффект потенциально наносит больше вреда через его вынужденное колебание, чем свободно текущее (нервное) баллистическое устройство, которое существенно увлажняется при передвижении в кожу. Первые два коммерческих устройства такого типа были разработаны компанией Roche Diagnostics (Роше Диагностика) (Мангейм, Германия): Accu-Check Softclix® (Акку-Чек Софткликс®), единое устройство для скарификатора, введенное в 1992 году, и введено многоканальное устройство Accu-Check Multiclix (Акку-Чек Мультикликс), содержащее шесть скарификаторов в барабане в 2004 году.

Электронное приведение в действие

Третья технология обеспечивает полный контроль процесса приведения в действие посредством электронно управляемого приводного механизма. Эта технология использует миниатюризованный электронный двигатель (например, звуковую катушку, электромагнит).

соединенный с очень точным датчиком положения, перемещая скарификатор в и из кожи с точно контролируемым движением и скоростью. Коммерческим устройством, которое использует эту технологию, было Пеликан Сан, которое было введено в 2006 году компанией Пеликан Технолоджис, Инк. (www.pelikantechnologies.com). После быстрого ввода устройство замедляет скарификатор до точной заданной глубины, чтобы плавно, без дрожания и относительно медленно вернуться. Это позволяет быстро закрыть рану и избежать длительной травмы. С этим устройством контролируется сила, необходимая для проникновения скарификатора в кожу, в то время как скарификатор внедряется. Преимущество строгого контроля приведения в действие «профиля» скарификатора - это воспроизводимое безболезненное прокалывание, которое дает достаточный и подходящий образец крови для тестирования (Также смотри официальное описание по ссылке http://www.pelikantechnologies.com/PTI_Technology.htm).

Расходы и Возмещение

Пеликан Сан смогла повысить уровень интереса в аспекте прокалывания СКГК в целом. В частности, дети, больные диабетом высоко оценили наименьшую боль и «мягкое прокалывание» в целом (согласно высказываниям и обсуждениям в различных блогах, связанных с диабетом). «У нас есть Пеликан около 3 месяцев, и мы редко используем что-либо еще. Все говорят, что они «привыкли» к их текущему устройству для прокалывания, но удивительно, что облегчение - это то, что забор крови из пальца безболезнен. Существует огромная разница между «практически безболезненным», как у большинства устройств, и «действительно, правдиво, на самом деле безболезненным», как Пеликан. Значительное сокращение рубцевания является отличным бонусом» (<http://www.diabetesmine.com/2008/04/the-pelikan-cha.html>: посещаемый 5 января, 2011 года).

Эта ситуация является хорошим примером того, как разработка и реализация нового технологического подхода является очень системной. Кроме того, вопросы возмещения влияют на запуск в продажу новых устройств прокалывания в большинстве стран.

Одним из больших преимуществ устройств механического прокалывания является то, что они могут быть изготовлены с гораздо меньшими затратами, чем любое электронное устройство. В настоящее время наиболее эффективными устройствами на рынке являются устройства привода кулачков, которые уделяют особое внимание на управление движением скарификатора и приводят к наименьшей боли и лучшему заживлению ран.^{6,25} Оно требует, чтобы скарификатор направлялся по прямой траектории достаточно прогрессивной механической конструкцией. Однако, по сравнению с электронным механизмом привода, все имеющиеся механические устройства все еще вызывают боль и разрыв раны. Большой вопрос заключается в том, сколько возможностей для улучшения механических систем можно предложить, оставаясь ниже видимых пороговых значений затрат.

В защиту плательщиков, индустрия практически не дала надежных сравнительных данных, чтобы продемонстрировать плательщикам или сотрудникам, что эти преимущества действительно выгодны и / или рентабельны. Это относится к СКГК при неинсулиновом диабете 2-го типа и многих других аспектах разработки устройства в целом (то есть, насосов для пациентов 2-го

типа). Мы хотели бы поощрить индустрию тратить больше средств на создание клинических данных помимо разработки технических устройств и маркетинговых мероприятий, таких как дорогостоящая телевизионная реклама.

Основной вопрос с устройствами для прокалывания заключается в том, что до сих пор не проводились клинические испытания, демонстрирующие, что вложения в устройство для прокалывания с уменьшенной болью и лучшим заживлением раны обеспечивает определенную и значительную экономию средств. В то же время этот вопрос является ключом к убеждению страховщиков в возмещении такого продукта. Необходимо продемонстрировать, что прокалывающие устройства с уменьшенной болью и лучшим заживлением ран приводят к улучшенным клиническим и результатам лечения по оценке пациентов, и являются экономически эффективными.

В качестве первого шага, эти исследования должны быть сосредоточены на комфорте прокалывания в контексте используемого глюкометра и его требуемого соответствующего объема крови. Дискомфорт (например, боль, разрыв раны) при использовании нового устройства для прокалывания следует сравнить с хорошо охарактеризованным «стандартным» устройством. Такое прямое сравнительное исследование должно проводиться с использованием метода одинарного слепого исследования и использовать соответствующий критерий для оценки боли, комфорта при прокалывании и общего коэффициента успеха.^{6,7,16} Большинство выполненных исследований финансировались производителями Испытательного прокалывающего устройства; Опубликованные результаты таких исследований, как правило, стремятся к одобрению устройства (в) изготовителя.^{6,7,21} Кроме того, эти исследования должны регистрироваться на сайте www.clinicaltrials.gov для обеспечения публикации результатов.

В качестве второго шага необходима критическая и независимая оценка долгосрочных преимуществ таких новых устройств для прокалывания, чтобы добиться высокого признания регулируемыми органами, плательщиками и научным сообществом. Проведение такого долгосрочного исследования, которое потребует значительного объема выборки и периода исследования, по меньшей мере, одного года, является довольно дорогостоящим и часто недостижимым для небольших компаний. Вопрос: каковы соответствующие конечные точки такого исследования: улучшение A1C, уменьшение частоты гипогликемических событий или улучшение качества жизни? Как они будут измеряться? Важно продемонстрировать, что использование нового превосходного устройства для прокалывания приводит к более высокой частоте СКГК с улучшенной регуляцией обмена и лучшим качеством жизни. Такое исследование должно также показать, что все эти усовершенствования приводят к ощутимой экономии средств в краткосрочной и среднесрочной перспективе за счет более косвенных последствий, таких как общее принятие терапии, уменьшение препятствий к соблюдению форм поведения и улучшение общего качества жизни, с учетом существенного снижения препятствия болезненного и заклеенного опыта прокалывания. Вероятность того, что вышеуказанное когда-либо произойдет, к сожалению, близка к нулю.

Будущее устройств для прокалывания

Прогнозирование будущего устройств для прокалывания требует понимания рынка контроля глюкозы в целом и должно дифференцировать различные применения для прокалывания и отбора проб крови, а также соответствующие потребности клиентов. Существует четыре сегмента рынка / продукта для прокалывания, каждый из которых требует различного набора технологий, совершенства и поставок продукта, и представляет различные затраты и препятствия на пути возмещения:

1. Стандартные устройства,
2. Устройства для менее частого использования (например, для целей калибровки НМГ),
3. Отсутствие болевых устройств (например, для специальных групп клиентов, таких как дети), и
4. Технология прокалывания / отбора проб для интегрированных устройств.

Стандартные устройства

Стандартные прокалывающие устройства и ланцеты как таковые улучшились с 1990-х годов и получили выгоду от исследований, ведущих к увеличению технической сложности лидирующих продуктов, таких как SoftClix (СофтКликс). Рынок стандартного прокалывающего устройства имеет объем \$ 500 млн + годовой доход. Большинство устройств для прокалывания упаковываются вместе с сопутствующими глюкометрами и редко продаются сами по себе. Продажи скарификаторов обеспечивают основной доход для этого рынка.

Чтобы уменьшить затраты, большинство конструкций корпуса самого скарификатора являются стандартными и позволяют использовать различные устройства для прокалывания от разных производителей, за исключением системы Roche Softclix (Роше Софткликс) и много-скарификаторной системы катушек. Как описано выше, комфорт при прокалывании (например, боль, заживление ран) зависит от нескольких ключевых факторов, которые связаны с качеством прокалывающего устройства и самого скарификатора. Результат соединения хорошего прокалывающего устройства с низкосортными скарификаторами и наоборот уменьшает преимущество отдельных комбинаций устройств / скарификатора некоторых производителей и часто приводит к непредсказуемым и разочаровывающим переживаниям для пользователя. Это проблема, которая редко обсуждается публично и только усиливается, когда пользователи предполагают, что их «элитное» устройство для прокалывания определяет их опыт прокалывания и магазин для дешевых скарификаторов.

Возникновение боли, по крайней мере, частично понимается, а основные принципы интегрируются в устройство, которое является конкурентоспособным по цене. Этот сегмент рынка запрашивает максимальную компенсацию и очень низкую доплату (если таковая имеется). Хорошей идеи и связанных с ней технологий недостаточно для того, чтобы сделать успешный продукт в этом сегменте. Часто некачественные сторонние скарификаторы выходят на рынок и рекламируют характеристики производительности, которые сам скарификатор не может обеспечить.

Из-за его размера этот сегмент рынка влияет на общую скорость развития. Себестоимость продукции и параметры предельного давления затратной цены для более агрессивного эволюционного пути. Любая новая технология прокалывания / взятия проб будет пытаться захватить часть этого сегмента (по крайней мере, в итоге), и поэтому должна отказаться от дорогостоящих и смутных технологических решений.

Устройства для менее частого использования (например, для целей калибровки)

С 2000 года на рынке присутствуют системы НМГ, и некоторые компании, такие как АББОТТ, Роше, DexCom (ДексКом), Medtronic (Медтроник), SMSI (СМСИ) и Vista BioSciences (Виста БиоСаенсес) продолжают прилагать свои усилия по замене значительной части обычного рынка СКГК новыми системами. Одна из надежд с изобретением НМГ-систем заключалась в том, чтобы полностью устранить необходимость прокалывания. Однако, чтобы гарантировать приемлемую точность измерения, регулирующие органы требуют, чтобы все текущие системы НМГ использовали начальную калибровку и регулярные повторные калибровки. Для этих калибровок стандартные измерения СКГК являются обязательными. Использование НМГ в качестве новой опции мониторинга снижает частоту тестирования СКГК в день, но не может полностью исключить необходимость прокалывания пальца. Следует надеяться, что дальнейший прогресс в разработке постоянно внедряемых или новых вживляемых технологий НМГ (www.s4ms.com/index.htm) приведет к системам НМГ, не требующим повторной калибровки. Такая разработка, которая могла бы сделать СКГК и тем самым перестать использовать устаревшее прокалывание, с нетерпением ожидается всеми пациентами и ПМУ, но очень маловероятно, что это произойдет к 2020 году.

Отсутствие болевых устройств (например, для специальных групп клиентов, таких как дети)

Высокопроизводительные системы прокалывания сталкиваются с меньшим бременем стоимости в сегментах рынка для детей, чувствительных к боли взрослых и страдающих иглофобией (скарификаторов/остроты) людей. Здесь дорогостоящие системы могут в определенной степени реализоваться. К сожалению, размер рынка этих сегментов не позволяет восстановить существенные затраты на разработку и не оправдывает массовые маркетинговые и рекламные кампании. Высококачественные системы, предлагаемые с низкими затратами, обычно развиваются как второе и третье поколение новых систем, для которых требуются достаточные объемы производства для достижения конкурентоспособных ценовых показателей. Это позор, но до тех пор, пока первые поколения высокотехнологичных систем не будут предлагаться по низкой цене, этот сегмент, скорее всего, останется недостаточно обслуживаемым.

Технология прокалывания / отбора проб для интегрированных устройств

Сравнительно новое направление, где требуется передовое прокалывание, появилось с появлением встроенных устройств контроля уровня глюкозы, объединив все шаги СКГК в одном устройстве в более-менее «одношаговую»

процедуру. Эти устройства помещаются на кожу и выполняют пошаговое прокалывание по требованию. Они автоматически отбирают и измеряют уровень глюкозы в образце крови, избегая любого шага, на котором пользователь обрабатывает кровь. Несколько таких комплексных полностью интегрированных аппаратов находятся на заключительной стадии разработки и готовятся к выпуску на рынок. Двумя примерами являются Mendor (Мендор) и система POGO® (ПОГО®) Intuity Medical (Интуити Медикал), www.mendor.com и www.presspogo.com. Кроме того, Роше Диагностикс следовала эволюционному пути с поэтапной интеграцией мультисенсорных и многоскарификаторных картриджей, что привело к интеграции барабана/барабана «приятеля» в Accu – check Compact Plus (АККУ-ЧЕК Компакт Плюс), www.accu-check.com/us.

Этап прокалывания и отбора проб крови для полностью интегрированных систем мониторинга глюкозы требует предельной технологической сложности, при которой безупречный выбор образца крови с наивысшим коэффициентом успеха (> 95%) является приоритетом. Это требует чрезвычайного контроля фактической глубины проникновения и спонтанного кровотока. Ключевыми функциональными областями, влияющими на производительность системы, являются точное прокалывание и поверхность устройства / кожи. Высокая спонтанность, контроль достаточного объема крови и беспрепятственный перенос крови являются наиболее важными факторами эффективности для интегрированных систем, которые определяются траекторией скарификатора и позиционированием пальцев.

Комфорт при прокалывании (например, боль, заживление ран) может рассматриваться как смешивающий фактор и дифференцирующее требование к производительности при разработке интегрированной системы. Психологическим преимуществом таких систем является фактическое исчезновение скарификаторов, так как пользователи больше не будут видеть и обрабатывать отдельные скарификаторы.

Выводы и заключения

Ни одна из минимально инвазивных или атравматичных альтернатив НМГ на рынке или в разработке не может сразу заменить СКГК. Потребность в СКГК и, следовательно, прокалывании не устареет, даже если системы НМГ, не требующие калибровки, разработаются и станут коммерчески доступными. Непрерывный мониторинг уровня глюкозы, вероятно, останется небольшим сегментным игровым процессом и захватит примерно 10-15% рынка, в основном из-за причин стоимости и удобства.

Процедура прокалывания будет с нами и в обозримом будущем. Она уже достигла совершеннолетия и больше не должна рассматриваться как «пасынок» мониторинга глюкозы. Продвинутый отбор проб крови развился как важный аспект для контроля принятия системы и общего соответствия.

В частности, о будущем прокалывания, очевидно, что безболезненное прокалывание может быть достигнуто, в принципе, с помощью сложного электронного устройства.

Для достижения этого уровня сложности потребуется дальнейшее развитие высокоинтегрированных и менее дорогостоящих механических систем и более дешевых производственных технологий. Затраты СКГК являются большим бременем для систем здравоохранения. Хотя некоторые пациенты могут быть готовы заплатить премию за прокалывающие устройства с заметно улучшенным комфортом, например, с системами НМГ, сохранение экономической эффективности таких устройств было бы трудным без соответственного возмещения.

В настоящее время на горизонте нет прорывных технологий, позволяющих производить скарификаторы по разумной цене. Мы призываем компании продолжать систематические исследования и разработки, подчеркивая необходимость проведения соответствующих клинических исследований.

По нашему мнению, двумя основными движущими силами развития технологии прокалывания и отбора проб являются следующие:

Потребность в максимальном комфорте прокалывания (включая отсутствие боли, лучшее заживление ран) и

2. Появление полностью интегрированных систем.

Подводя итог, можно сказать, что толкование прокалывания как «неважного» представляет большое значение для устранения барьера для лучшего соблюдения предписанных режимов лечения. Это может оказывать существенное влияние на регуляцию обмена веществ, чем многие из новых и дорогих антидиабетических препаратов, которые в настоящее время получают возмещение. Есть саркастическая поговорка, что диабет - это «липкое» заболевание. Однако на самом деле существует значительная потребность в уменьшении дискомфорта, связанного с прокалыванием, что, в свою очередь, важно / актуально для лечения / режима диабета в целом.

Публикуемые сведения:

Лутц Хайнеманн является партнером Profil Institut für Stoffwechselforschung ГмбХ, Нойс, Германия, и Профильного Института клинических исследований, Инк., Сан-Диего, Калифорния. Он также является сотрудником последнего института. Эти институты проводят клинические испытания в сотрудничестве со многими фармацевтическими компаниями. Лутц Хайнеманн не является акционером ни одной из компаний, с которыми институты выполняют клинические испытания. Лутц Хайнеманн является членом многочисленных консультативных советов и лекторисов, а также получил гонорары от таких компаний.

Дирк Бокер является президентом компании ООО Тото Консалтинг, в Пало-Альто, Калифорния. Тото Консалтинг предоставляет разработку стратегии, анализ портфеля и углубленные оценки технологий в области диагностики, медицинского оборудования и управления болезнями. Дирк Бокер был президентом и главным исполнительным директором Пеликан Технолоджис, Инк. (2001-2008), компании, которая разработала инновационные скарификаторы и измерительные приборы ГК. Дирк Бокер

оказывает помощь нескольким фирмам с капиталом, связанную с риском в анализе стратегий и оценке технологий.

Благодарности:

Список использованных источников:

1. Не бойтесь диабета. [Http://www.dontfeardiabetes.com/](http://www.dontfeardiabetes.com/) 2010 06! Onetouch- delica-my-first-product-review !. В доступе с 1:14 июня 2010 года.
2. Юм СИ, Рой Дж. Капиллярная забор крови для самоконтроля уровня глюкозы в крови. Диабет Технол Тер. 1999; 1 (1): 29-37.
3. М Шют, Керн В, Краузе У, Буш П, Дапп А, Грцифотц Р Майер I, Розенбауер Дж, Вагнер С, Зиммерманн А, Керне В, Голл Р В: Инициатива DPV. Является ли частот самоконтроля глюкозы крови связанной с долгосрочным метаболическим контролем? Многоцентровый анализ включающий 24 500 пациентов из 191 центра в Германии и Австрии. Экс Клин Эндокринол Диабет. 2006; 114 (7): 384-8.
4. Хайнманн Л. Взятие крови из пальцев и боль: бесконечная история Джей Диабетс Сай Технол. 2008;2(5):919-21.
5. Кочер С, Цхиананга Дж К, Коубек Р. Сравнение устройств прокалывания для самоконтроля уровня глюкозы в крови в отношении боли при прокалывании Джей Диабетс Сай Технол. 2009; 3 (5): 1136-43.
6. Вестхофф А.Н., Джендрике Н., Хауг С, Фрекманн Г 19. Ощущение боли на пальце и ладони при применении различных систем для измерения содержания сахара в крови. Диабетология, обмен веществ 2010;5 Дополнение S41.
7. Фрушторфер Г, Шмельцайсен - Редекер Г, Вайс Т. Объем капиллярной крови и интенсивность боли зависят от проникновения скарификатора. Уход за диабетом. 2000; 2 (4): 562-3
8. Фрушторфер Г. Капиллярное взятие крови: боль одноразовых скарификаторных устройств. Европ Ж Боль. 2000; 4 (3): 301-5.
9. Варунк Д., Станкович А.К. Оценка скарификаторов для восприятия боли и объема капиллярной крови для мониторинга глюкозы. Клин Лаб Сай. 2008; 21 (4): 215-8.
10. Кошинский Т. Отчет о самоконтроле глюкозы крови 2001 Дефицит знаний и действия. Diabetes Stoffw Her. 2007;16:185-92.
11. Шварц П.Е., Домингес О.Л., Нейман А. Самоконтроль глюкозы крови: Осложнения при многократном применении стерильных одноразовых скарификаторов Diabetes Aktuell. 2009;7(7):327-30.
12. Фудзисава Т., Икегами Х, Касаяма С, Мацухиса М, Ямасаки И, Миягава Дж, Фунахаши Т., Шимомура И. Возрастная зависимость факторов, влияющих на выбор системы для самоконтроля уровня глюкозы в крови. Практика диабета 2008; 79 (1): 103-7
13. Лекарчик Дж, Гилони С. Анализ сравнения прокалывающих устройств для самоконтроля уровня глюкозы в крови в отношении боли при прокалывании. Джей Диабетс Сай Технол. 2009; 3 (5): 1144-5.
14. Монами М, Маннуччи Е, Масотти Г. Сепсис пальца у двух пациентов с плохо контролируемым диабетом с повторным использованием скарификаторов. Уход за диабетом. 2002; 25 (6): 1103.
15. Фрушторфер Г, Мюллер Т, Шеер Е. Капиллярная забор крови: сколько боли необходимо? Часть 2: связь между глубиной проникновения и болью прокола. Практика диабета Инт. 1995; 12 (4): 184-5.
16. Фрушторфер Г, Ланге Г. Капиллярная забор крови: сколько боли необходимо? Часть 3: покалывание пальцем может быть менее болезненным. Практика диабета Инт. 1995 год, 12 (6): 253-4.
17. Хёнес Дж, Мюллер П, Суридж Н. Технологическая база глюкометров: тест-полоски. Диабет Технол Тер. 2008; 10 Дополнение 1: S10-6.
18. Фрушторфер Г, Зельцер К, Зельбман О. Капиллярная забор крови: сколько боли необходимо? Часть 4: сравнение скарификаторов для автоматических прокалывающих устройств. Практика диабета Инт. 1996, 13 (2): 58-60.
19. Фрушторфер Г, Шмельцайсен - Редекер Г, Вайс Т. Капиллярный анализ крови: соотношение между диаметром скарификатора, болью при прокалывании и объемом крови. Евр Дж Пайн. 1999, 3 (3): 283-6.
20. Фрушторфер Г, Абель У, Гарте ЦД, Кнюттель А. Толщина рогового слоя пальцев ладони. Клин Анат. 2000; 13 (6): 429-33.
21. Пакойд Д, Лимей ДжФ, Буйтю М, Джейл ДжФ. Объем крови и боль после капиллярных проколов у детей и подростков с диабетом. Уход за диабетом. 1999; 22 (9): 1592-4.
22. Накаяма Т., Кудо Х, Сакамото С, Танака А, Мано Я. Безболезненный самоконтроль уровня глюкозы в крови на пальцевых участках. Эксп Клин Эндокринол Диабет. 2008; 116 (4): 193-7.
23. Ито Т., Камой К., Минагава С., Кимура К., Кобаяши А. Пациентские восприятия различных участков прокалывания для самоконтроля уровня глюкозы в крови: сравнение места кончиков пальцев с местом ладони с использованием системы мониторинга глюкозы в крови ВанТач Ультра. Дж Диабетикс Сай Технол. 2010; 4 (4): 906-10.
24. Юнгхайм К, Кошинский Т. Мониторинг уровня глюкозы в руке: рискованные задержки гипогликемии и обнаружения гипергликемии. Уход за диабетом. 2002; 25 (6): 956-60.

25. Валлас ДА, Пайнс МК, Пинеау М, Шемаин А, Гинсберг БГ. Рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее ощущаемую боль при прокалывании с помощью скарификаторного устройства OneTouch® Delica™ (ВанТач ® Делика™). Диабет. 2010; 59
Дополнение 1: P507

Перевод выполнила переводчик Касумова Флора Сейфаддиновна, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация
Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 4-720.

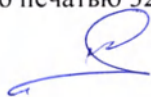
Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.

Д.Т. Леонова



Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 32 (тридцать два) листа.
Нотариус



Д.Т. Леонова



Comparison of Lancing Devices for Self-Monitoring of Blood Glucose Regarding Lancing Pain

Serge Kocher, Ph.D.,¹ J. K. Tshiang Tshiananga, M.P.H.,¹ and Richard Koubek, Ph.D.²

Abstract

Background:

Self-monitoring of blood glucose empowers diabetes patients to effectively control their blood glucose (BG) levels. A potential barrier to frequent BG controls is lancing pain, intrinsically linked to pricking the finger several times a day. In this study, we compared different state-of-the-art lancing devices from leading manufacturers regarding lancing pain, and we intended to identify lancing devices that are less painful.

Methods:

First, 165 subjects compared 6 different BG monitoring systems—consisting of a lancing device and a BG meter—at home for 36 days and at least 3 BG tests per day. Second, the subjects directly compared 6 different lancing devices—independent from a BG meter—in a laboratory setting. The test results were collected in questionnaires, and lancing pain was rated on a numerical rating scale.

Results:

One hundred fifty-seven subjects were included in the analysis. Accu-Chek BG monitoring systems were significantly ($p \leq .006$) preferred to competitor BG monitoring systems and were rated by >50% of the subjects as “less painful” than competitor BG monitoring systems. Accu-Chek lancing devices were significantly ($p < .001$) preferred to competitor lancing devices and were rated by >60% of the subjects as “less painful” than competitor lancing devices.

Conclusions:

We found significant differences in lancing pain between lancing devices. Diabetes patients clearly preferred lancing devices that cause less lancing pain. In order to improve patient compliance with respect to an adequate glycemic control, the medical staff should preferentially prescribe lancing devices that cause less lancing pain.

J Diabetes Sci Technol 2009;3(5):1136-1143

Author Affiliations: ¹Institute for Medical Informatics and Biostatistics, Basel, Switzerland; and ²Koubek and Associates, Port Matilda, Pennsylvania

Abbreviations: (BG) blood glucose, (NRS) numerical rating scale, (SMBG) self-monitoring of blood glucose

Keywords: lancing device, lancing pain, pain rating, self-monitoring of blood glucose

Corresponding Author: Dr. Serge Kocher, Ph.D., Institute for Medical Informatics and Biostatistics, Clarastrasse 12, CH-4058 Basel, Switzerland; email address kocher@imb.ch

Introduction

Several studies have demonstrated the importance of tight blood glucose (BG) control for diabetes patients, e.g., the Diabetes Control and Complications Trial¹ and the United Kingdom Prospective Diabetes Study.² Self-monitoring of blood glucose (SMBG) enables diabetes patients to effectively control their BG levels. The clinical benefits of SMBG in type 1 diabetes patients are widely accepted.³ In type 2 diabetes patients, clinical, epidemiological, and economical evidence supporting SMBG is accumulating steadily.⁴⁻⁹

Diabetes patients and health professionals can choose from a wide range of dedicated medical devices for SMBG. The first concrete step in SMBG is the collection of a few microliters of capillary blood. For diabetes patients, this means pricking the finger—or an alternative site—with a lancing device. Current BG meters require only very small amounts of blood, and the extraction of blood from the skin capillary bed is generally accepted by diabetes patients. However, the lancing pain associated with lancing into the skin is one of the obstacles to ensure good patient compliance. Burge showed that lancing pain and finger soreness are leading reasons for self-reported patient noncompliance with physician recommendations for SMBG.¹⁰

In our observational field study, we evaluated differences in lancing pain associated with using Accu-Chek BG monitoring systems and lancing devices compared to three competitor brands. The choice of competitor brands was based on market shares. Our aim was (1) to detect differences in lancing pain between lancing devices and (2) to identify lancing devices that are less painful for diabetes patients.

Methods

The study protocol was approved by the Concentrics Institutional Review Board (Indianapolis, IN). All the study subjects gave written informed consent. The study was performed in the areas of Louisville, KY, and Indianapolis, IN, in 2007. In experiment 1, the subjects compared different BG monitoring systems—consisting of a lancing device and a BG meter—in their activities of daily life over 36 days. In experiment 2, the subjects directly compared different lancing devices at a testing laboratory. The results of the comparisons were documented in questionnaires.

Materials

In this comparative study, BG monitoring systems and lancing devices from Roche and three competitors (Table 1) were evaluated.

1. Blood glucose monitoring systems (consisting of BG monitor and lancing device): Accu-Chek Aviva and Accu-Chek Multiclix (Roche, Indianapolis, IN); Accu-Chek Compact Plus and Accu-Chek Softclix Plus (Roche); OneTouch Ultra2 and OneTouch UltraSoft (LifeScan, Milpitas, CA); FreeStyle Freedom and TheraSense FreeStyle (Abbott, Abbott Park, IL); and Ascensia Contour and Ascensia Microlet/Vaculance (Bayer, Tarrytown, NY).
2. Lancing devices: Accu-Chek Softclix (Roche), Accu-Chek Softclix Plus (Roche), Accu-Chek Multiclix (Roche), OneTouch UltraSoft (LifeScan), TheraSense FreeStyle (Abbott), Ascensia Microlet/Vaculance (Bayer).

Study Subjects

We recruited 165 study subjects in the areas of Louisville, KY, and Indianapolis, IN. The same subject pool was used for experiments 1 and 2. The target sample size for both experiments was 150 subjects; 165 subjects were recruited to account for attrition. In experiment 1, the subject pool was divided into three groups of 55 subjects each. In experiment 2, the subjects were regrouped into two groups of 82 subjects each. Inclusion criteria were (1) diabetes mellitus type 1 or 2, (2) experience with BG testing ≥ 1 year, (3) average BG testing frequency ≥ 3 times a day, and (4) BG meter normally used (supporting alternate site testing): Accu-Chek Active (Roche), Accu-Chek Aviva (Roche), Accu-Chek Compact (Roche), Advance (Hypoguard), Ascensia Breeze (Bayer), Ascensia Contour (Bayer), Ascensia Dex 2 (Bayer), Ascensia Elite (Bayer), BD Latitude (Becton Dickinson), BD Logic (Becton Dickinson), FreeStyle (Abbott), FreeStyle Flash (Abbott), FreeStyle Freedom (Abbott), Liberty iTest (WaveSense), OneTouch FastTake (Lifescan), OneTouch Ultra (Lifescan), OneTouch UltraSmart (Lifescan), Precision Easy (Abbott), Precision Xtra (Abbott), Sidekick (Home Diagnostics), Sof-Tact Softsense (Abbott), or TrueTrack Smart (Home Diagnostics). Exclusion criteria were (1) illiteracy, (2) significant visual impairment, (3) participation in a study in the past 30 days, and (4) employment at a market research firm or close relation to somebody employed at a market research firm.

Table 1.
Comparison of Blood Glucose Monitoring Systems and Lancing Devices

	Accu-Chek		Competitors
BG monitoring systems	Accu-Chek Aviva Accu-Chek Compact Plus	versus	OneTouch Ultra2 FreeStyle Freedom Ascensia Contour
Lancing devices	Accu-Chek Softclix Accu-Chek Softclix Plus Accu-Chek Multiclix	versus	OneTouch UltraSoft TheraSense FreeStyle Ascensia Microlet / Vaculance ^a
^a Accu-Chek Softclix was compared to Ascensia Vaculance, and Accu-Chek Softclix Plus and Accu-Chek Multiclix were compared to Ascensia Microlet.			

Study Design

The study was divided in two experiments. In experiment 1, the BG monitoring systems, Accu-Chek Aviva and Accu-Chek Compact Plus, and the lancing device, Accu-Chek Softclix, were tested against three competitors: OneTouch Ultra2, FreeStyle Freedom, and Ascensia Contour. In experiment 2, the lancing devices, Accu-Chek Softclix Plus and Accu-Chek Multiclix, were tested against three competitors: OneTouch UltraSoft, TheraSense FreeStyle, and Ascensia Microlet/Vaculance. The purpose of dividing the study in two experiments was to avoid the confounding effect of a "BG monitoring system" and a "lancing device" in subject responses. Both BG monitoring system and lancing device effects for Accu-Chek Aviva/Multiclix and Accu-Chek Compact Plus/Softclix Plus were of interest. However, it is unlikely subjects can separate the impact of the BG monitoring system from the lancing device on perceived lancing pain when varying both simultaneously. Hence, for Accu-Chek Aviva/Multiclix and Accu-Chek Compact Plus/Softclix Plus, the BG monitoring system was tested in experiment 1 while the associated lancing device was tested in experiment 2, where the BG monitor was held constant and only the lancing device was varied. Perceived lancing pain was evaluated by questionnaires in which subjects made (1) comparative evaluations between the different BG monitoring systems/lancing devices, and (2) rated the different BG monitoring systems/lancing devices independently.

Procedure

The study started with an orientation meeting between the experimenter and subjects in groups of approximately six subjects each. During this meeting, the study protocol was explained, the subject demographic data were collected, consent forms were signed, and operation of the BG monitoring systems/lancing devices was demonstrated. Subjects received the testing protocol packet including all data collection instruments in an easy-to-follow

format and all necessary devices and accessories to perform the testing. After the first 4 to 5 days of testing, a facilitator phoned each subject to confirm protocol compliance and answer possible questions.

In experiment 1, subjects were assigned to one of three groups: (1) Accu-Chek Aviva and three competitors, (2) Accu-Chek Compact Plus and three competitors, or (3) Accu-Chek Softclix and three competitors. At home, subjects performed BG testing ≥ 3 times per day for a period of 36 days. The BG testing period of 36 days was divided into three 12-day blocks, corresponding to three lancing sites: finger, palm, and forearm. Using each device for 3 consecutive days, subjects used each of the 4 devices for ≥ 3 times per day, such that, over the 12-day block, all devices are used on each lancing site. Subjects tested according to a predetermined randomization scheme for both lancing devices and lancing sites. Subjects used a new lancet for every lancing event and individually adjusted the lancing depth to allow for a valid BG test. At the end of each 12-day block, subjects completed a questionnaire rating the devices against one another with regard to lancing pain on the specified lancing site.

In experiment 2, subjects were assigned to one of two groups: (1) Accu-Chek Softclix Plus and three competitors or (2) Accu-Chek Multiclix and three competitors. Subjects from the Accu-Chek Compact Plus group from experiment 1 were assigned to the Accu-Chek Softclix Plus group, and subjects from the Accu-Chek Aviva group from experiment 1 were assigned to the Accu-Chek Multiclix group. Subjects from the Accu-Chek Softclix group from experiment 1 were evenly divided and assigned to join either the Accu-Chek Softclix Plus group or Accu-Chek Multiclix group. This resulted in a target of 75 observations per each combined group in experiment 2. In each group, all subjects were asked to perform a finger stick with the Accu-Chek lancing

device and each of the three competitor devices in randomized order. Subjects used a new lancet for every lancing event and individually adjusted the lancing depth to allow for a valid BG test. They completed questionnaires to assess lancing pain with each device and performed a paired comparison between devices. Half of the subjects in each group then performed a palm stick and the other half performed an arm stick. Measures of lancing pain were assessed for these lancing sites as well.

Questionnaires

1. **Entry Questionnaire:** Sociodemographic characteristics—age, gender, job, job experience, ethnic group, education level, SMBG frequency, SMBG experience, insulin therapy, BG monitoring system, lancing device, lancing site, impaired vision, color blindness.
2. **Twelve-Day Questionnaires:** The subjects (i) rated every possible combination of the four lancing devices (A versus B) they had used for 3 days each on a numerical rating scale (NRS) ranging from -3 (lancing device A is less painful than device B), over 0 (no difference between lancing device A and lancing device B), to +3 (lancing device A is more painful than lancing device B) and (ii) answered the following question for each of the four lancing devices: "Do you believe that testing was virtually pain-free with this device: yes/no."
3. **Exit Questionnaire:** The subjects (i) rated every possible combination of the four lancing devices (A versus B) they had used on a NRS ranging from -3 (lancing device A is less painful than device B), over 0 (no difference between lancing device A and lancing device B), to +3 (lancing device A is more painful than lancing device B) and (ii) answered the following question for each of the four lancing devices: "Do you believe that testing was virtually pain-free with this device: yes/no."

Statistics

Statistical analysis was performed using the software SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL). Comparison of groups of categorical variables was performed by chi-squares statistics, comparison of binary variables with Fisher's exact test, and comparison of quantitative variables with *t*-test. All tests were performed two-sided at a test level of <0.05. Continuous variables were resumed as means $\pm$ standard deviation. Categorical variables were described as counts (*n*) or relative frequency (%). In order to identify possible factors influencing the lancing

device preferences of the study subjects, we analyzed their sociodemographic characteristics with analysis of variances. The results of the pain rating on the 12-day questionnaires and the exit questionnaire (NRS ranging from -3 to +3) were grouped as follows: pain ratings from -3 to -1 = "less painful," pain rating 0 = "equally painful," and pain ratings from +1 to +3 = "more painful." The data collected in "daily questionnaires" were incomplete and did not allow for a thorough statistical analysis.

Results

Sociodemographic Characteristics of the Study Subjects

From the 165 subjects enrolled in the study, 157 subjects were considered in the analysis. The data sets of eight subjects were not complete and therefore were not included in the analysis. Of all the subjects, 59.2% were female, 76.4% were older than 45 years, and the mean age of the study population was 53 ± 13 years. The study subjects were frequent SMBG users, although not all the subjects had an average BG testing frequency ≥ 3 times a day as initially planned: 47.1% performed SMBG on average more than 3 times a day, 56.1% performed SMBG more than 20 times per week in the week just before the study. Among the subjects, 66.9% had more than 5 years of experience with SMBG, and 52.9% had an insulin therapy. The BG monitoring systems, lancing devices, and lancing sites normally used by the subjects are given in Table 2. Out of all subjects, 96.8% normally used the finger as a lancing site.

Preference Scores and Comparison of Blood Glucose Monitoring Systems

On a NRS ranging from -3 to +3, the BG monitoring systems Accu-Chek Aviva and Accu-Chek Compact Plus were significantly preferred to OneTouch Ultra2, Freestyle Freedom, and Ascensia Contour (Table 3). The preference scores from -3 to +3 are grouped into three categories: "more painful," "equally painful," and "less painful" (Figure 1).

Preference Scores and Comparison of Lancing Devices

On a NRS ranging from -3 to +3, the lancing devices Accu-Chek Softclix, Accu-Chek Softclix Plus and Accu-Chek Multiclix were significantly preferred to OneTouch UltraSoft, TheraSense FreeStyle, and Ascensia Microlet/Vaculance (Table 4). The preference scores from -3 to +3 are grouped into three categories: "more painful," "equally painful," and "less painful" (Figure 2).

Pain Rating of Blood Glucose Monitoring Systems and Lancing Devices

The percentage of subjects that experienced testing with the Accu-Chek BG monitoring systems or lancing systems

Table 2.
Sociodemographic Characteristics of the Study Subjects

Characteristics	Study subjects ^a n = 157
Gender	
female	93 (59.2%)
male	64 (40.8%)
Age (years)	
≤45	37 (23.6%)
>45	120 (76.4%)
Job type	
manual worker	37 (25.9%)
office worker	66 (46.2%)
other	40 (28.0%)
Job experience (years)	
≤15	48 (38.1%)
>15	78 (61.9%)
Ethnic group	
African American	37 (23.6%)
Caucasian	108 (68.8%)
Asian, Native, other	12 (7.6%)
Education level	
high school or less	117 (74.5%)
college, university	40 (25.5%)
SMBG frequency (times/last week)	
≤20	69 (43.9%)
>20	88 (56.1%)
Average SMBG frequency (times/day)	
≤3	83 (52.9%)
>3	74 (47.1%)
SMBG experience (years)	
≤5	52 (33.1%)
>5	105 (66.9%)
BG monitoring system normally used	
Accu-Chek (Roche)	23 (18.0%)
Ascensia (Bayer)	11 (8.6%)
FreeStyle (Abbott)	21 (16.4%)
OneTouch (LifeScan)	51 (39.8%)
other	22 (17.2%)
Lancing device normally used	
Accu-Chek (Roche)	17 (18.5%)
Ascensia (Bayer)	8 (8.7%)
FreeStyle (Abbott)	16 (17.4%)
OneTouch (LifeScan)	35 (38.0%)
other	16 (17.4%)
Lancing site normally used	
finger	151 (96.8%)
arm or leg	5 (3.2%)
Insulin therapy	83 (52.9%)
Corrective eye glasses or contact lenses	120 (76.9%)

^a Data are valid n (%). Data are from the entry questionnaires.

as "virtually pain-free" was bigger than the competitor devices (Figure 3). Overall, the lancing devices were more often rated as "virtually pain-free" than the BG monitoring systems. This effect might be due to the study design: BG monitoring systems were rated retrospectively upon completion of a 12-day block, and lancing devices were rated immediately after the lancing event.

Discussion

Our study describes the perceived lancing pain differences between lancing devices and thus makes a relative statement on individual lancing pain. In everyday life, diabetes patients do not use lancing devices on their own, but in combination with a BG monitor. Therefore, we tested not only lancing devices, but also BG monitoring systems consisting of a BG meter and a lancing device. The analysis of variances did not reveal statistically significant influences of sociodemographic characteristics on the lancing device preferences of the study subjects.

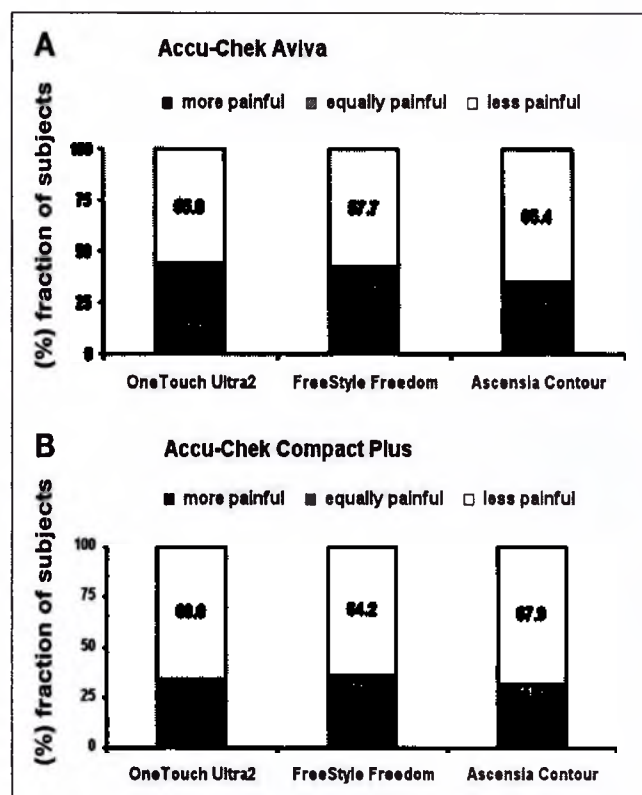


Figure 1. Pairwise comparison of Accu-Chek BG monitoring systems versus competitors with respect to lancing pain (data are from the 12-day questionnaires). E.g., Accu-Chek Aviva was rated by 23.1% of the subjects as "more painful," by 21.2% as "equally painful," and by 55.8% as "less painful" than OneTouch Ultra2.

Table 3.
Preference Scores of Blood Glucose Monitoring Systems

	OneTouch Ultra2		FreeStyle Freedom		Ascensia Contour	
	Score ^a	p value ^b	Score ^a	p value ^b	Score ^a	p value ^b
Accu-Chek Aviva	0.67 ± 1.18 n = 52	<.001	0.45 ± 1.12 n = 52	.006	0.74 ± 1.06 n = 52	<.001
Accu-Chek Compact Plus	0.62 ± 1.20 n = 53	<.001	0.49 ± 1.25 n = 53	.006	0.64 ± 1.10 n = 53	<.001

^a The subjects rated pairs of BG monitoring systems (Accu-Chek versus competitor) on a NRS ranging from -3 (Accu-Chek less painful than competitor), over 0 (no difference between Accu-Chek and competitor), to +3 (Accu-Chek more painful than competitor). Data are means ± standard deviation. Data are from the 12-day questionnaires.

^b Difference from 0.

Table 4.
Preference Scores of Lancing Devices

	OneTouch UltraSoft		TheraSense FreeStyle		Ascensia Microlet / Vaculance ^c	
	Score ^a	p value ^b	Score ^a	p value ^b	Score ^a	p value ^b
Accu-Chek Softclix	0.60 ± 1.17 n = 52	<.001	0.52 ± 1.27 n = 52	.005	0.70 ± 1.41 n = 52	<.001
Accu-Chek Softclix Plus	0.78 ± 1.06 n = 78	<.001	1.00 ± 1.12 n = 78	<.001	0.97 ± 1.14 n = 78	<.001
Accu-Chek Multiclix	0.88 ± 1.27 n = 78	<.001	0.59 ± 1.26 n = 78	<.001	1.03 ± 1.16 n = 78	<.001

^a The subjects rated pairs of lancing devices (Accu-Chek versus competitor) on a NRS ranging from -3 (Accu-Chek less painful than competitor), over 0 (no difference between Accu-Chek and competitor), to +3 (Accu-Chek more painful than competitor). Data are means ± standard deviation. Data are from the 12-day and exit questionnaires.

^b Difference from 0.

^c Accu-Chek Softclix was compared to Ascensia Vaculance, and Accu-Chek Softclix Plus and Accu-Chek Multiclix were compared to Ascensia Microlet.

First, we found that there are significant differences in lancing pain between different state-of-the-art lancing devices from leading manufacturers. What are the factors influencing lancing pain with respect to the lancing device?

1. Lancing penetration depth: Lancing pain is closely related to lancing penetration depth. Smaller lancing penetration depth causes less injury to the tissue and therefore less lancing pain.¹¹⁻¹³ Most lancing devices have an adjustable lancing penetration depth to adapt to individual differences in epidermis thickness.
2. Lancing speed: The mechanical pain receptors of the tissue are activated by tissue movement. Higher lancing speed minimizes tissue movement and therefore minimizes lancing pain.
3. Lancing shape: Lancets or "lanceolates" are manufactured by grinding facets into the tip of a metal rod, forming a pointed tip and three surfaces with two cutting edges (Figure 4). A very sharp front end of the lancet facilitates tissue penetration.

4. Lancing surface: A smooth lancing surface avoids friction of the tissue, further reducing lancing pain.
5. Lancing movement: In order to avoid painful vibrations or jolts of the lancet in the tissue, state-of-the-art lancing devices use a combination of rail-guided and cam-driven lancets, enabling a smooth lancing movement.
6. Skin fixation: The interface of the lancing device and the patient skin determines the quality of skin fixation during lancing. Better skin fixation means less lancing pain.

Second, we found that the Accu-Chek devices were significantly more often rated by the study subjects as "virtually pain-free" than the competitor devices. In 1995, Fruhstorfer and Lange¹² showed that Accu-Chek Softclix lancing devices are significantly less painful than comparable lancing devices at a lancing depth necessary to obtain at least 20 µl of blood. More than ten years later, when BG meters require distinctly less blood for a test, we again find that Softclix lancing devices are less painful than state-of-the-art competitors.

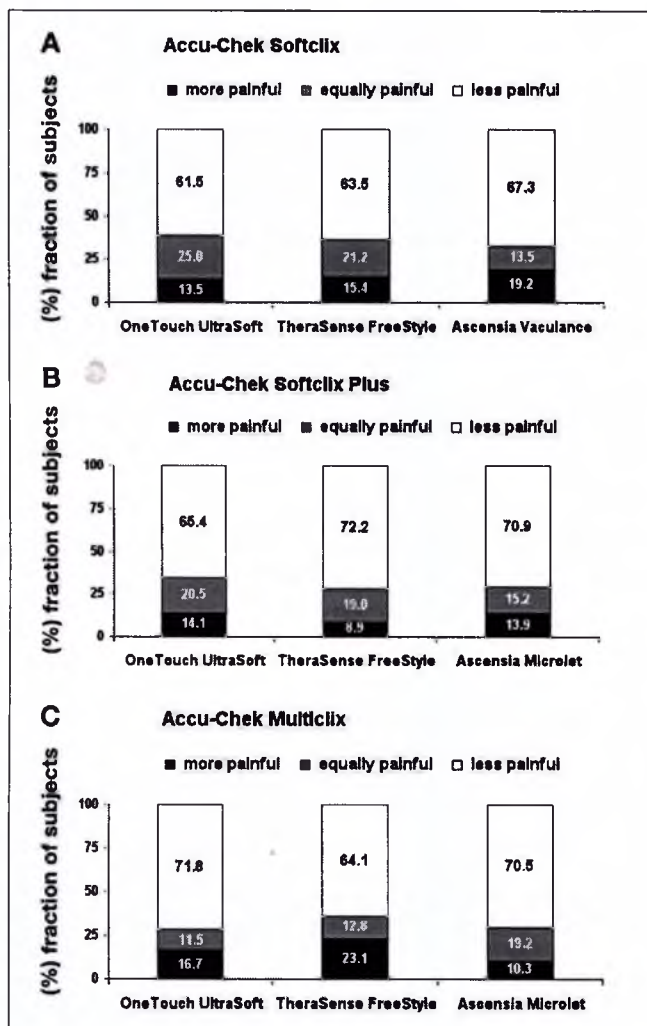


Figure 2. Pairwise comparison of Accu-Chek lancing devices versus competitors with respect to lancing pain (data are from the 12-day and exit questionnaires). E.g., Accu-Chek Softclix was rated by 13.5% of the subjects as "more painful," by 25.0% as "equally painful," and by 61.5% as "less painful" than OneTouch UltraSoft.

The importance of tight glycemic control for avoiding complications of diabetes have been shown in several studies (the Diabetes Control and Complications Trial¹ and the United Kingdom Prospective Diabetes Study²). From a diabetes patient perspective, the hurdles for routinely performing SMBG have to be as little as possible, one hurdle being lancing pain. In other words, reducing lancing pain has the potential to improve patient compliance with respect to an adequate glycemic control and will definitely improve the quality of life of diabetes patients. In order to lower the psychological barrier for SMBG as much as possible, the medical staff should prescribe "virtually pain-free" lancing devices to their diabetes patients.

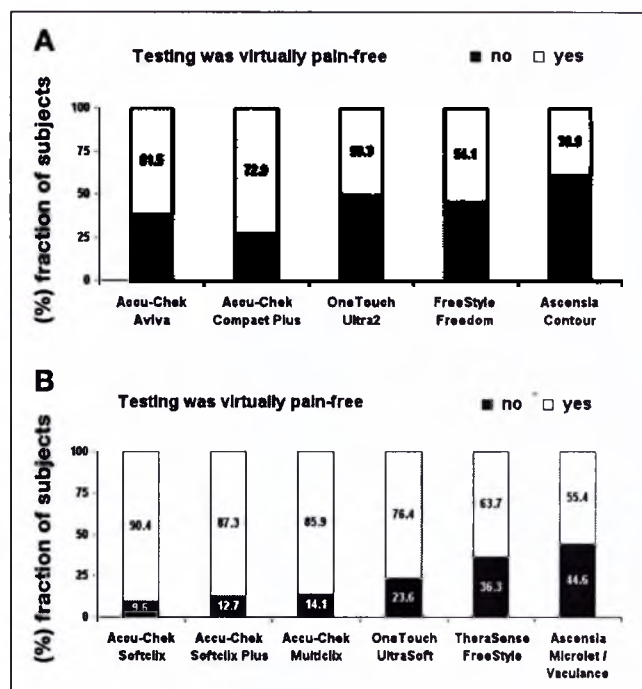


Figure 3. Pain rating of BG monitoring systems (upper panel) and lancing devices (lower panel) (data are from the 12-day and exit questionnaires). E.g., testing with Accu-Chek Aviva was experienced as "virtually pain-free" by 61.5% of the subjects and as "not virtually pain-free" by 38.5% of the subjects.

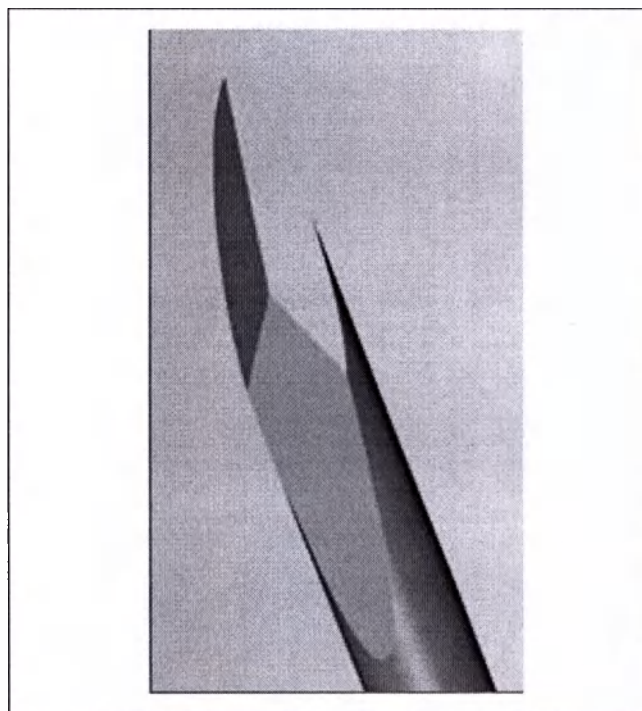


Figure 4. Typical lancet shape with pointed tip, three surfaces, and two cutting edges.

Disclosures:

This study was supported by an unrestricted research grant from Roche Diagnostics, Inc., Indianapolis, IN.

References:

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
2. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44(11):1249-58.
3. Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med.* 2005;118(Suppl 9A):20S-6S.
4. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1510-7.
5. Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM, Grava MB. 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(2):173-84.
6. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(4):671-81.
7. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(6):423-40.
8. Palmer AJ, Dinneen S, Gavin JR III, Gray A, Herman WH, Karter AJ. 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(5):861-72.
9. 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):S72-81.
10. Burge MR. Lack of compliance with home blood glucose monitoring predicts hospitalization in diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1502-3.
11. Fruhstorfer H, Müller T, Scheer E. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 2: relation between penetration depth and puncture pain. *Pract Diab Int.* 1995;12(4):184-5.
12. Fruhstorfer H, Lange H. Capillary blood sampling: how much pain is necessary? Part 3: pricking the finger can be less painful. *Pract Diab Int.* 1995;12(6):253-4.
13. Garvey K, Batki AD, Thomason HL, Holder R, Thorpe GH. Blood lancing systems for skin puncture. *Prof Nurse.* 1999;14(9):643-51.

Сравнение прокалывающих устройств для самоконтроля глюкозы крови с учетом боли от прокалывания

Серж Кохер, Доктор философии¹, Дж. К. Тшиань Тшианянга, Магистр здравоохранения², и Ричард Кубек, Доктор философии²

Краткое изложение содержания

Суть проблемы:

Самоконтроль глюкозы крови позволяет пациентам с сахарным диабетом эффективно контролировать уровень глюкозы в крови (ГК). Потенциальным барьером постоянного контроля ГК является боль от прокалывания, которая связана с проколом пальца несколько раз в день. В настоящем исследовании мы сравнили различные современные прокалывающие устройства от ведущих производителей по показателям боли при прокалывании, и хотим определить устройство, вызывающее наименьшее количество боли.

Методы:

1. 165 испытуемых проводили сравнение 5 различных систем мониторинга ГК – состоящих из прокалывающего устройства и измерителя ГК – в домашних условиях в течение 36 дней, при этом выполняя 3 теста на ГК в день.
2. Испытуемые непосредственно сравнивали 6 различных прокалывающих устройств – независимо от измерения ГК – в лабораторных условиях. Результаты испытаний были собраны в вопросниках, а боль при прокалывании была оценена по цифровой рейтинговой шкале.

Результаты:

Субъектами исследования были 157 человек. Системы мониторинга Accu-Chek BG были значительно ($p \leq ,006$) предпочтительнее конкурирующих систем мониторинга ГК и были оценены >50% субъектами как «менее болезненные», чем системы мониторинга ГК конкурентов. Устройства для прокалывания Accu-Chek были значительно ($p \leq ,001$) предпочтительнее конкурирующих прокалывающих устройств и были оценены >60% субъектами как «менее болезненные», чем прокалывающие устройства конкурентов.

Выводы:

Были выявлены значительные отличия боли при прокалывании между различными прокалывающими устройствами. Пациенты с сахарным диабетом отдавали предпочтение прокалывающим устройствам, которое вызывали меньше боли при прокалывании. Для улучшения соблюдения пациентом надлежащего гликемического контроля, медицинский персонал, при предписании, должен отдавать предпочтение прокалывающим устройствам, которые вызывают меньшую боль при прокалывании.

Журнал Diabetes Sci Technol 2009; 3 (5): 1136-1143

Сведения о принадлежности автора: ¹ Институт медицинской информатики и биостатистики, Базель, Швейцария; и ² Кубек и партнеры, Порт Матильда, Пенсильвания

Аббревиатуры: (ГК) глюкоза крови, (NRS) цифровая рейтинговая шкала, (SMBG) самоконтроль глюкозы крови

Ключевые слова: прокалывающее устройство, боль при прокалывании, оценка боли, самоконтроль глюкозы крови

Ответственный автор: Д-р Серж Кохер, Доктор философии, Институт медицинской информатики и биостатистики, Кларахтрассе 12, CH-4058, Базель, Швейцария; Адрес электронной почты kocher@umib.ch

[Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)
 Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм
 (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

[подпись]
 Биргит Гёбель (Birgit Göbel)
 Глава подразделения диабета за пределами США
 «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

несколько исследований продемонстрировали важность жесткого контроля показателя глюкозы крови (ГК) у пациентов с сахарным диабетом, например, в рамках Исследования по борьбе с сахарным диабетом и осложнениями¹ и Перспективного исследования сахарного диабета в Соединенном Королевстве². Самоконтроль глюкозы крови (SMBG) позволяет пациентам с диабетом эффективно контролировать уровни ГК. Клинический результат SMBG у пациентов с 1 типом диабета является широко признанным³. У пациентов с диабетом 2 типа, клинические, эпидемиологические и экономические данные, на которые опирается SMBG, накапливались на постоянной основе⁴⁻⁹.

Пациенты с диабетом и медицинские работники могут выбирать из широкого спектра специализированных медицинских устройств для SMBG. Первым шагом в SMBG является сбор нескольких микролитров капиллярной крови. Для пациентов с сахарным диабетом это означает прокалывание пальца или другого места с помощью прокалывающего устройства. Текущие измерители ГК требуют небольшое количество крови. Для пациентов с диабетом обычно применяется взятие крови из капиллярного слоя кожи. Однако боль при прокалывании, связанная с проникновением в кожу, является одним из препятствий для соблюдения пациентом условий SMBG. Бердж продемонстрировал, что боль при прокалывании и болезненные ощущения в пальцах являются основными причинами несоблюдения пациентом в соответствии с рекомендациями врача условий самоконтроля SMBG¹⁰.

В нашем обзорном полевом исследовании мы оценили разницу в боли при прокалывании, при использовании систем мониторинга ГК Accu-Chek и прокалывающих устройств трех конкурирующих брендов. Выбор брендов конкурирующих устройств основывается на доле рынка. Основной нашей целью было (1) выявить различия в боли при прокалывании между прокалывающими устройствами и (2) определить прокалывающие устройства, которые оказывают менее болезненное воздействие на пациентов с диабетом.

Методы

Протокол исследования был одобрен Комиссией по биомедицинской этике (Индианаполис, штат Индиана). Все субъекты исследования дали письменно информативное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в районах Луисвилл, Кентукки и Индианаполис, штат Индиана, в 2007 году. В эксперименте 1, испытуемые сравнивали различные системы мониторинга ГК – состоящие из прокалывающего устройства и измерителя ГК – на повседневной основе в течение 36 дней. В эксперименте 2, испытуемые непосредственно сравнивали различные прокалывающие устройства в испытательной лаборатории. Результаты сравнений были внесены в вопросники.

Материалы

В данном сравнительном исследовании была проведена оценка системы мониторинга ГК и прокалывающих устройств от компании Roche и трех конкурентов (Таблица 1).

1. Система мониторинга глюкозы крови (состоящие из устройства для мониторинга ГК и прокалывающего устройства): Accu-Chek Aviva и Accu-Chek Multiclix

(Компания Roche, Индианаполис, штат Индиана); Accu-Chek Compact Plus и Accu-Chek Softclix Plus (Компания Roche); OneTouch Ultra2 и OneTouch UltraSoft (Компания LifeScan, Милпитас, штат Калифорния); FreeStyle Freedom и TheraSense FreeStyle (Компания Abbott, Абботт Парк, штат Иллинойс); и Ascensia Contour и Ascensia Microlet / Vaculance (Компания Bayer, Тарритаун Нью-Йорк).

2. Прокалывающее устройство: Accu-Chek Softclix (Компания Roche), Accu-Chek Softclix Plus (Компания Roche), Accu-Chek Multiclix (Компания Roche), OneTouch UltraSoft (Компания LifeScan), TheraSense FreeStyle (Компания Abbott), Ascensia Microlet/Vaculance (Компания Bayer).

Субъекты исследования

Мы отобрали 165 субъектов в Луисвилле, Кентукки и Индианаполисе, штата Индиана. Один и тот же субъект участвовал как в эксперименте 1, так и в эксперименте 2. Размер целевой выборки для обоих экспериментов составил 150 субъектов. В эксперименте 1, субъекты были разделены на 3 группы по 55 субъектов в каждой. В эксперименте 2, субъекты были перегруппированы в 2 группы по 82 субъекта в каждой. Критерии включения: (1) сахарный диабет 1 или 2 типа, (2) опыт тестирования ГК ≥ 1 года, (3) средняя частота тестирования ГК ≥ 3 раз в день, и (4) обычно используемый измеритель ГК (поддержка альтернативного местного тестирования): Accu-Chek Active (Компания Roche), Accu-Chek Aviva (Компания Roche), Accu-Chek Compact (Компания Roche), Advance (Компания Hypoguard), Ascensia Breeze (Компания Bayer), Ascensia Contour (Компания Bayer), Ascensia Dex² (Компания Bayer), Ascensia Elite (Компания Bayer), BD Latitude (Компания Becton Dickinson), BD Logic (Компания Becton Dickinson), FreeStyle (Компания Abbott), FreeStyle Flash (Компания Abbott), FreeStyle Freedom (Компания Abbott), Liberty iTest (Компания WaveSense), OneTouch FastTake (Компания Lifescan), OneTouch Ultra (Компания Lifescan), OneTouch UltraSmart (Компания Lifescan), Precision Easy (Компания Abbott), Precision Xtra (Компания Abbott), Sidekick (Компания Home Diagnostics), Sof-Tact Softsense (Компания Abbott) или TrueTrack Smart (Компания Home Diagnostics). Критерии исключения: 1) неграмотность, 2) значительное нарушение зрения, 3) участие в исследовании в предыдущие 30 дней и 4) работа в компании по исследованию рынка или тесная связь с кем-либо, работающим в компании по исследованию рынка.

таблица 1

Сравнение систем мониторинга глюкозы крови и прокалывающих устройств

	Accu-Chek		Конкурененты
Системы мониторинга ГК	Accu-Chek Aviva Accu-Chek Compact Plus	Против	OneTouch Ultra2 FreeStyle Freedom Ascensia Contour
Прокалывающее устройство	Accu-Chek Softclix Accu-Chek Softclix Plus Accu-Chek Multiclix	Против	OneTouch UltraSoft TheraSense FreeStyle Ascensia Microlet / Vaculance ^a

^a Было проведено сравнение Accu-Chek Softclix с Ascensia Vaculance, а Accu-Chek Softclix Plus и Accu-Chek Multiclix сравнивались с Ascensia Microlet.

План клинического исследования

Исследование было разделено на два эксперимента. В Эксперименте 1 системы мониторинга ГК Accu-Chek Aviva и Accu-Chek Compact Plus и прокалывающее устройство Accu-Chek Softclix сравнивались с тремя конкурентами OneTouch Ultra2, FreeStyle Freedom и Ascensia Contour. В Эксперименте 2 прокалывающие устройства Accu-Chek Softclix Plus и Accu-Chek Multiclix сравнивались с тремя конкурентами OneTouch UltraSoft, TheraSense FreeStyle и Ascensia Microlet / Vaculance. Целью разделения испытания на два эксперимента заключалось в том, чтобы избежать смешивающего эффекта понятий «Система мониторинга ГК» и «Прокалывающее устройство» в ответах субъектов. Нас интересовало получение данных, как по системам мониторинга ГК, так и по прокалывающему устройству Accu-Chek Aviva / Multiclix и Accu-Chek Compact Plus / Softclix Plus. Также маловероятно, что субъекты исследования могли бы самостоятельно отделить воздействие системы мониторинга ГК от воздействия прокалывающего устройства при одновременном изменении обоих. Следовательно, для Accu-Chek Aviva / Multiclix и Accu-Chek Compact Plus / Softclix Plus система мониторинга ГК была протестирована в Эксперименте 1, а прокалывающее устройство было протестировано в Эксперименте 2, где система мониторинга была постоянной, изменялось только прокалывающее устройство. Ощущаемая боль при прокалывании оценивалась с помощью вопросников, в которых испытуемые выражали (1) сравнительную оценку между различными системами мониторинга ГК/ прокалывающего устройства и (2) независимо оценивали различные системы мониторинга ГК/прокалывающие устройства.

Процедура

Исследование началось с ориентировочной встречи экспериментатора и испытуемых в группах по шесть субъектов в каждой. На данной встрече был разъяснен протокол испытания, были собраны демографические данные, подписаны формы согласия и продемонстрирован принцип работы системы мониторинга ГК/ прокалывающего устройства. Субъекты получили пакет протокола испытания, включающий все инструменты сбора данных, в удобном для восприятия формате, и все необходимые устройства и принадлежности для проведения испытания. После первых 4-5 дней испытания координатор звонил каждому субъекту для подтверждения протокола, и дать ответы на возможные вопросы.

В Эксперименте 1 субъекты были определены в одну из трех групп: (1) Accu-Chek Aviva и три конкурента, (2) Accu-Chek Compact Plus и три конкурента, или (3) Accu-Chek Softclix и три конкурента. В домашних условиях испытуемые выполняли мониторинг ГК ≥ 3 раз день в течение 36 дней. Период

тестирования ГК 36 дней был разделен на три 12-дневных блока, соответствующих трем местам выполнения прокола: палец, ладонь, предплечье. Используя каждое устройство в течение трех дней подряд, испытуемые использовали каждое из 4 устройств по 3 раза в день. Таким образом, в течение 12-дневного блока все устройства использовались на каждом участке для выполнения прокола. Испытуемые выполняли тестирование в соответствии с заранее определенной схемой рандомизации, как для прокалывающих устройств, так и мест выполнения прокола. Субъекты использовали новый ланцет для каждой процедуры прокола и индивидуально отрегулированную глубину прокалывания, чтобы обеспечить действительность испытания ГК. В конце 12-дневного блока, испытуемые заполняли анкеты, в которых выполнялась оценка устройств по отношению друг к другу с учетом боли при выполнении прокалывания на указанном участке прокола.

В Эксперименте 2 испытуемые были разделены на две группы: (1) Accu-Chek Softclix Plus и три конкурента или (2) Accu-Chek Multiclix и три конкурента. Субъекты из группы Accu-Chek Compact Plus из Эксперимента 1 были определены в группу Accu-Chek Softclix Plus, а субъекты из группы Accu-Chek Aviva из Эксперимента 1 были определены в группу Accu-Chek Multiclix. Субъекты из группы Accu-Chek Softclix из Эксперимента 1 были равномерно распределены и определены либо к группе Accu-Chek Softclix Plus, либо к группе Accu-Chek Multiclix. Это помогло достичь 75 наблюдений в комбинированной группе в Эксперименте 2. В каждой группе всем испытуемым предлагалось выполнить прокол пальца с помощью прокалывающего устройства Accu-Chek и каждого из трех конкурирующих устройств в рандомизированном порядке.

Субъекты использовали новый ланцет для каждой процедуры прокола и индивидуально отрегулированную глубину прокалывания, чтобы обеспечить действительность испытания ГК. Они заполнили вопросники для оценки боли от прокалывания по каждому устройству и выполнили парное сравнение между устройствами. Половина испытуемых в каждой группе выполняла прокол ладони, а половина – верхней части руки. Измерения боли при прокалывании также оценивались для данных мест проколов.

Вопросники

- 1. Вводный вопросник:** социально-демографические характеристики: возраст, пол, работа, опыт работы, этническая группа, уровень образования, частота SMBG, опыт SMBG, инсулинотерапия, система мониторинга ГК, прокалывающее устройство, место для прокола, нарушение зрения, цветовая слепота.
- 2. 12-дневные вопросники:** субъекты (i) провели оценку каждой возможной комбинации четырех прокалывающих устройств (А против Б), которые они использовали в течение 3 дней каждый в соответствии с оценкой цифровой рейтинговой шкалы (NRS) в диапазоне от -3 (устройство для прокалывания А менее болезненное, чем устройство Б), 0 (разница между прокалывающим устройством А и прокалывающим устройством Б отсутствует), до +3 (прокалывающее устройство А более болезненное, чем прокалывающее устройство Б) и (ii) ответили на вопрос, который ставился к каждому из четырех прокалывающих устройств: «Считаете ли вы, что испытание, выполненное на данном устройстве, было практически безболезненным: да/нет».
- 3. Выходной вопросник:** субъекты (i) провели оценку каждой возможной комбинации четырех прокалывающих устройств (А против Б), которые они использовали в соответствии с NRS в диапазоне от -3 (устройство для прокалывания А менее болезненное, чем устройство Б), 0 (разница между прокалывающим устройством А и прокалывающим устройством Б отсутствует), до +3 (прокалывающее устройство А более болезненное, чем прокалывающее устройство Б) и (ii) ответили на вопрос, который ставился к каждому из четырех прокалывающих устройств: «Считаете ли вы, что испытание, выполненное на данном устройстве, было практически безболезненным: да/нет».

Статистические данные

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения SPSS 14.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс). Сравнение групп категориальных переменных выполнялось с помощью статистики хи-квадратов, сравнения бинарных переменных с точным критерием Фишера, и сравнение количественных переменных с помощью t-тестирования. Все испытания были выполнены с использованием двухстороннего критерия при значении показателя $<0,05$. Непрерывные переменные были повторно просуммированы как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Категориальные переменные были описаны как количество (n) или относительная частота (%). Для того, чтобы выявить возможные факторы, влияющие на предпочтения

изучаемых субъектов в отношении прокалывающего устройства, мы проанализировали социально-демографические характеристики и выполнили анализ дисперсий. Результаты оценки болевого синдрома в 12-дневных вопросниках и выходном вопроснике (NRS в диапазоне от -3 до +3) были сгруппированы следующим образом: показатель боли от -3 до -1 = «наименее болезненные», показатель боли 0 = «одинаково болезненные» и показатель боли от +1 до +3 (наиболее болезненные). Данные, собранные в «ежедневных вопросниках» были неполными и не позволяли провести тщательный статистический анализ.

Результаты

Социально-демографические характеристики изучаемых субъектов

Из 165 субъектов, принимающих участие в исследовании, 157 субъектов принимали участие в анализе. Данные полученные от 8 субъектов были неполными и поэтому были изъяты из анализа. Из всех субъектов: 59,2% были женщины, из которых 76,4% были старше 45 лет, а средний возраст исследуемой популяции составил 53 ± 13 лет. Субъектами исследования были люди, которые использовали SMBG на постоянной основе. При этом не все субъекты использовали анализ ГК ≥ 3 раз в день, как изначально планировалось: 47,1% выполняли SMBG в среднем более 3 раз в день, 56,1% выполняли SMBG более 20 раз в неделю, в течение недели непосредственно перед исследованием. Среди субъектов 66,9% имели более 5 лет опыта использования SMBG, а 52,9% проходили инсулинотерапию. Системы мониторинга ГК, прокалывающие устройства и места выполнения проколов, которые обычно использовались испытуемыми, приведены в Таблице 2. Из всех субъектов 96,8% обычно использовали палец в качестве места прокола.

Показатели предпочтения и сравнение систем мониторинга глюкозы крови

В соответствии с NRS в диапазоне от -3 до +3 системам мониторинга ГК Accu-Chek Aviva и Accu-Chek Compact Plus было отдано большее предпочтение, чем OneTouch Ultra2, Freestyle Freedom и Ascensia Contour (Таблица 3). Значение предпочтений от -3 до +3 были сгруппированы в три категории: «наиболее болезненные», «одинаково болезненные» и «менее болезненные» (Рисунок 1).

Показатели предпочтения и сравнение прокалывающих устройств

В соответствии с NRS в диапазоне от -3 до +3 прокалывающим устройствам Accu-Chek Softclix, Accu-Chek Softclix Plus и Accu-Chek Multiclix было отдано большее предпочтение, чем OneTouch UltraSoft, TheraSense FreeStyle и Ascensia Microlet / Vaculance (Таблица 4). Значение предпочтений от -3 до +3 были сгруппированы в три категории: «наиболее болезненные», «одинаково болезненные» и «менее болезненные» (Рисунок 2).

Процент испытуемых, которые прошли испытание систем мониторинга ГК Accu-Chek или систем для прокалывания и определили их как «Практически безболезненные», было больше чем у конкурирующих устройств (Рисунок 3). В целом, прокалывающие устройства зачастую оценивались как «практически безболезненные», в сравнении с системами мониторинга ГК. Данный фактор может быть обусловлен планом исследования: системы мониторинга ГК оценивались ретроспективно по завершении 12-дневного блока, а прокалывающие устройства оценивались сразу после выполнения прокалывания.

Таблица 2. Социально-демографические характеристики субъектов исследования	
Характеристики	Количество субъектов ^a n = 157
Пол	
Женский	93 (59.2%)
Мужской	64 (40.8%)
Возраст (лет)	
≤45	37 (23.6%)
>45	120 (76.4%)
Тип работы	
работник физического труда	37 (25.9%)
офисный рабочий	66 (46.2%)
другие	40 (28.0%)
Опыт работы (лет)	
≤15	48 (38.1%)
>15	78 (61.9%)
Этническая группа	
афроамериканец	37 (23.6%)
кавказец	108 (68.8%)
азиат, местный, другой	12 (7.6%)
Уровень образования	
средняя школа или менее	117 (74.5%)
колледж, университет	40 (25.5%)
Частота SMBG (раз / прошлая неделя)	
≤20	69 (43.9%)
>20	88 (56.1%)
Средняя частота SMBG (раз / день)	
≤3	83 (52.9%)
>3	74 (47.1%)
Опыт SMBG (лет)	
≤5	52 (33.1%)
>5	105 (66.9%)
Обычно используемая система мониторинга ГК	
Accu-Chek (Компания Roche)	23 (18.0%)
Ascensia (Компания Bayer)	11 (8.6%)
FreeStyle (Компания Abbott)	21 (16.4%)
OneTouch (Компания LifeScan)	51 (39.8%)
другая	22 (17.2%)
Обычно используемое прокалывающее устройство	
Accu-Chek (Компания Roche)	17 (18.5%)
Ascensia (Компания Bayer)	8 (8.7%)
FreeStyle (Компания Abbott)	16 (17.4%)

Abbott)		
OneTouch (Компания LifeScan)		35 (38.0%)
другое		16 (17.4%)
Обычное место выполнения прокола:		
палец		151 (96.8%)
рука или нога		5 (3.2%)
Инсулинотерапия		83 (52.9%)
Корректирующие очки или контактные линзы		120 (76.9%)

Обсуждение

В нашем исследовании описаны ощущаемые различия в боли для различных прокалывающих устройств и, таким образом, делается относительное заключение об индивидуальной боли при прокалывании. В повседневной жизни пациенты с сахарным диабетом не используют прокалывающие устройства самостоятельно, они используют их в сочетании с системой мониторинга ГК. Поэтому мы провели испытание не только прокалывающего устройства, но и системы мониторинга ГК, которая состоит из измерителя ГК и прокалывающего устройства. Анализ отклонений не выявил статистически значимых влияний социально-демографических характеристик на предпочтения прокалывающего устройства субъектом исследования.

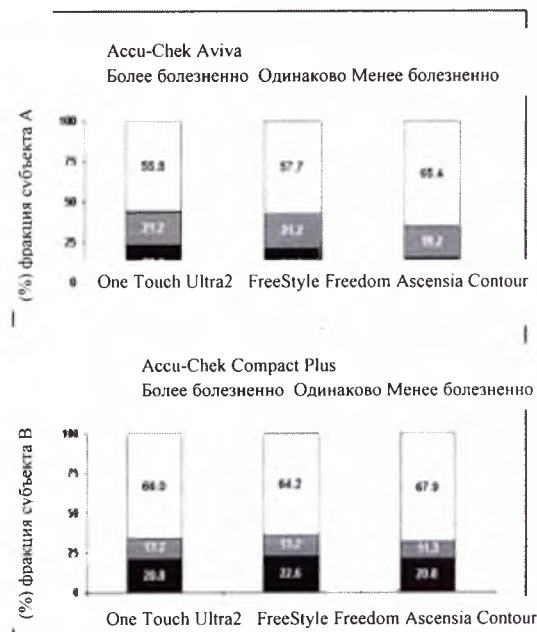


Рисунок 1. Парное сравнение систем мониторинга ГК Accu-Chek с конкурентными устройствами в отношении боли от прокалывания (данные взяты из 12-дневных вопросников). Например, Accu-Chek Aviva был оценен 23,1% субъектов как «наиболее болезненный», по сравнению с 21,1% как «одинаково болезненный» и 55,8% «менее болезненный», чем OneTouch Ultra2.

таблица 3

Показатели предпочтения и сравнение систем мониторинга глюкозы крови

	OneTouch Ultra2		FreeStyle Freedom		Ascensia Contour	
	Показатель ^a	p значение ^b	Показатель ^a	p значение ^b	Показатель ^a	p значение ^b
Accu-Chek Aviva	0.67 ± 1.18 n = 52	<.001	0.45 ± 1.12 n = 52	.006	0.74 ± 1.06 n = 52	<.001
Accu-Chek Compact Plus	0.62 ± 1.20 n = 53	<.001	0.49 ± 1.25 n = 53	.006	0.64 ± 1.10 n = 53	<.001

a Субъекты провели оценку пар систем мониторинга ГК (Accu-Chek против конкурента) в диапазоне NRS от -3 (Accu-Chek менее болезненный чем конкурент), выше 0 (нет разницы между Accu-Chek и конкурентом), до +3 (Accu-Chek более болезненный, чем конкурентное устройство). Данные являются средним значением ± стандартное отклонение. Данные, взятые из 12-дневных вопросников.

b Отличное от 0

Таблица 4

Показатели предпочтения и сравнение прокалывающих устройств

	OneTouch UltraSoft		TheraSense FreeStyle		Ascensia Microlet / Vaculancec	
	Показатель ^a	p значение ^b	Показатель ^a	p значение ^b	Показатель ^a	p значение ^b
Accu-Chek Softclix	0.60 ± 1.17 n = 52	<.001	0.52 ± 1.27 n = 52	.005	0.70 ± 1.41 n = 52	<.001
Accu-Chek Softclix Plus	0.78 ± 1.06 n = 78	<.001	1.00 ± 1.12 n = 78	<.001	0.97 ± 1.14 n = 78	<.001
Accu-Chek Multiclix	0.88 ± 1.27 n = 78	<.001	0.59 ± 1.26 n = 78	<.001	1.03 ± 1.16 n = 78	<.001

a Субъекты провели оценку пар систем мониторинга ГК (Accu-Chek против конкурента) в диапазоне NRS от -3 (Accu-Chek менее болезненный чем конкурент), выше 0 (нет разницы между Accu-Chek и конкурентом), до +3 (Accu-Chek более болезненный, чем конкурентное устройство). Данные являются средним значением ± стандартное отклонение. Данные, взятые из 12-дневных вопросников.

b Отличное от 0

c Было проведено сравнение Accu-Chek Softclix с Ascensia Vaculance, а Accu-Chek Softclix Plus и Accu-Chek Multiclix с Ascensia Microlet.

Во-первых, было обнаружено, что существуют значительные различия боли у различных современных прокалывающих устройств ведущих производителей. Какие факторы влияют на боль от прокалывания с учетом прокалывающего устройства?

1. Глубина проникновения ланцета. Боль при прокалывании тесно связана с глубиной проникновения ланцета. Меньшая глубина проникновения ланцета вызывает меньшее повреждение ткани, соответственно уменьшая боль при прокалывании¹¹⁻¹³. Большинство прокалывающих устройств имеют регулируемую глубину проникновения ланцета для адаптации к индивидуальным различиям в толщине эпидермиса.
2. Скорость ланцета. Механические болевые рецепторы ткани активируются движением ткани. Более высокая скорость ланцета минимизирует движение ткани и, следовательно, минимизирует боль при прокалывании.
3. Форма ланцета. Ланцеты или «ланцетовидные материалы» изготавливаются путем шлифовки фасок металлического наконечника, образуя таким образом заостренный конец и три поверхности с двумя режущими углами (Рисунок 4). Очень острый передний конец ланцета облегчает проникновение в ткань.
4. Поверхность ланцета. Гладкая поверхность ланцета предотвращает трение ткани, что дополнительно уменьшает боль при прокалывании.
5. Движение ланцета. Чтобы избежать болезненных вибраций или толчков ланцетов в ткани, современные прокалывающие устройства используют комбинацию направляющих рельсов и кулачков, которые обеспечивают плавное движение ланцета.
6. Фиксация кожи: интерфейс прокалывающего устройства и кожа пациента определяет качество фиксации кожи во время прокола. Большая фиксация кожи означает меньшее количество боли при прокалывании.

Во-вторых, было выявлено, что устройства Accu-Chek значительно чаще оценивались испытуемыми как «практически безболезненные», по сравнению с устройствами конкурентов. В 1995 году Фрахстофер и Ланж¹² показали, что прокалывающие устройства Accu-Chek Softclix значительно менее болезненные, чем аналогичные прокалывающие устройства с глубиной прокалывания, необходимой для получения, по меньшей мере, 20 мкл крови. Более 10 лет спустя, когда для измерения глюкозы крови требуется значительно меньше крови, мы снова выявили, что устройства Softclix менее болезненны, чем современные конкуренты.

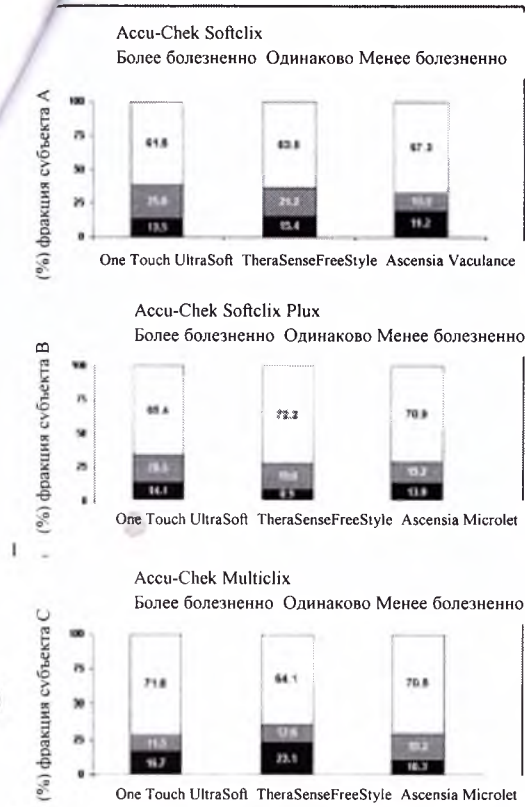


Рисунок 2. Парное сравнение прокалывающих устройств Accu-Chek с конкурентными устройствами в отношении боли от прокалывания (данные взяты из 12-дневных вопросников). Например, Accu-Chek Softclix был оценен 13,5% субъектов как «наиболее болезненный», по сравнению с 25,0% как «одинаково болезненный» и 61,5% «менее болезненный», чем OneTouch UltraSoft.

Важность тщательного контроля гликемии для предотвращения осложнений при диабете была приведена в нескольких исследованиях (Исследования по борьбе с сахарным диабетом и осложнениями¹ и Перспективного исследования сахарного диабета в Соединенном Королевстве²). С точки зрения пациентов с сахарным диабетом, одним из препятствий для выполнения постоянного SMBG является боль от прокалывания. Другими словами, уменьшение боли от прокалывания будет способствовать улучшению соблюдения пациентом адекватного гликемического контроля и улучшит качество жизни пациентов с диабетом. Другими словами, для наибольшего снижения психологического барьера для выполнения условий SMBG, медперсонал должен назначать пациентам с диабетом «практически безболезненные» прокалывающие устройства.

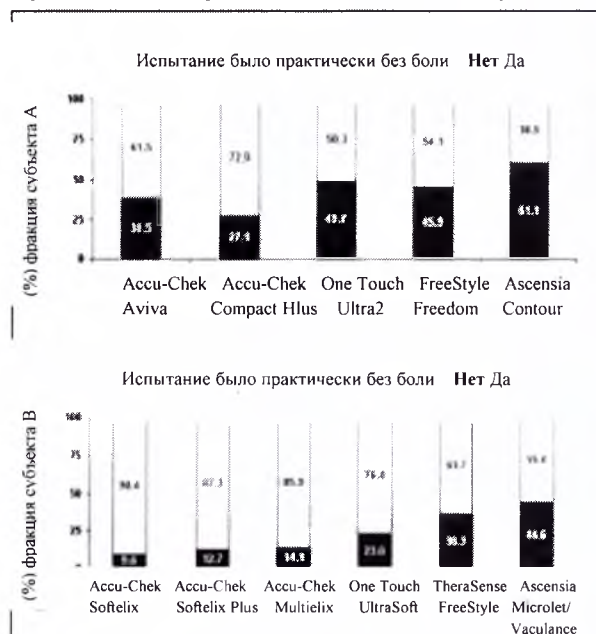


Рисунок 3. Показатель боли для систем мониторинга ГК (верхняя панель) и прокалывающих устройств (нижняя панель) (данные получены из 12-дневного вопросника и выходного вопросника). Например, по результатам испытания устройство Accu-Chek Aviva было оценено как «практически безболезненное» у 61,5% пациентов и «как такое, что вызывало боль» у 38,5% испытуемых.



Рисунок 4. Типичная форма ланцета с острым концом, тремя поверхностями и двумя режущими углами.

исследование было поддержано неограниченным исследовательским грантом от
компании Roche Diagnostics, Inc., Индианаполис, штат Индиана.

Список литературы

1. Исследовательская группа по борьбе с сахарным диабетом и осложнениям. Воздействие интенсивного лечения диабета на развитие и прогрессирование длительных осложнений у инсулинзависимых пациентов с сахарным диабетом. Журнал N Engl J Med. 1993; 329(14):977-86.
2. Перспективная группа по изучению диабета. Проспективное исследование диабета 16. Обзор 6 летней терапии пациентов с диабетом 2 типа: прогрессивное заболевание. Диабет. 1995; 44 (11): 1249-58.
3. Блонд Л., Картер А. Дж. Текущие данные по оценке самоконтроля глюкозы крови. Журнал Am J Med. 2005; 118 (Suppl 9A): 20S-6S.
4. Велшен Л.М., Блоумендаль Е., Ниджпелс Ж., Деккер Дж. М., Хэйн Р.Дж., Сталман В.А., Бутер Л.М. Самоконтроль глюкозы крови пациентами с сахарным диабетом 2 типа, которые не используют инсулин: систематический обзор. Уход за пациентами с диабетом. 2005; 28 (6): 1510-7.
5. Сарол Дж. Н. Джр., Никодемус Н.А. Джр., Тан К. М., Грава М.Б. Самоконтроль глюкозы крови в рамках многокомпонентной терапии инсулиннезависимых пациентов с сахарным диабетом 2 типа: мета-анализ. (1966-2004). Журнал Curr Med Res Opin. 2005;21(2):173-84.
6. Дженсен Дж. П. Самоконтроль глюкозы крови при сахарном диабете 2 типа: Бэйсовский мета-анализ прямого и косвенного сравнения. Журнал Curr Med Res Opin. 2006; 22(4): 671-81.
7. Мак-Грегор Ж., Дерри С., Мур Р.А. Самоконтроль глюкозы крови при сахарном диабете 2 типа: доказательства необходимости использования? Журнал Diabetes Metab Res, Ред. 2007, 23 (6): 423-40.
8. Палмер А.Дж., Диннин С., Гавин Дж.Р. III, Грей А., Герман В.Х., Картер А. Дж., Анализ полезности затрат в британской системе самоконтроля глюкозы крови у пациентов с диабетом 2 типа. Журнал Curr Med Res Opin. 2006; 22 (5): 861-72.
9. Шнель О., Хьюммел М., Вебер К. Экономические и клинические аспекты диабета в отношении самоконтроля глюкозы крови. Журнал Technol Ther. 2008; 10 (Suppl 1): S72-81.
10. Бурдж М.Р. Отсутствие соответствия в показателях домашнего мониторинга глюкозы крови ведет к госпитализации при диабете. Уход за пациентом с диабетом. 2001; 24 (8): 1502-3.
11. Фрахсторфер Х., Мюллер Т., Шиик Е. Капиллярный забор крови: какая должна быть сила боли? Часть 2: Связь между глубиной проникновения и болью при проколе. Журнал Pract Diab Int. 1995; 12(4): 184-5.
12. Фрахстофер Х и Ланж Х. Забор капиллярной крови: сколько крови необходимо? Часть 3: Прокалывание пальца может быть менее болезненным. Журнал Pract Diab Int. 1995; 12(6): 253-4.
13. Гарви К, Батки А.Д., Томасон Х.Л., Холдер Р., Торп Г.Х. Системы прокалывания. Журнал Prof Nurse. 1999; 14(9): 643-51.

Перевод выполнила переводчик Касумова Флора Сейфаддиновна, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация
Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

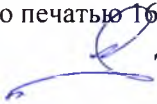
Зарегистрировано в реестре: № 7-2147

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.

Д.Т. Леонова



Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 16 (шестнадцать) листов.
Нотариус  Д.Т. Леонова



Приложение г)

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО. ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РЕГИСТРАЦИИ



«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»

Approved by

Roche Diabetes Care GmbH

Date: 17 March 2017

(Signature)

Birgit Göbel

Head of OUS Regulatory Affairs DC

Stamp

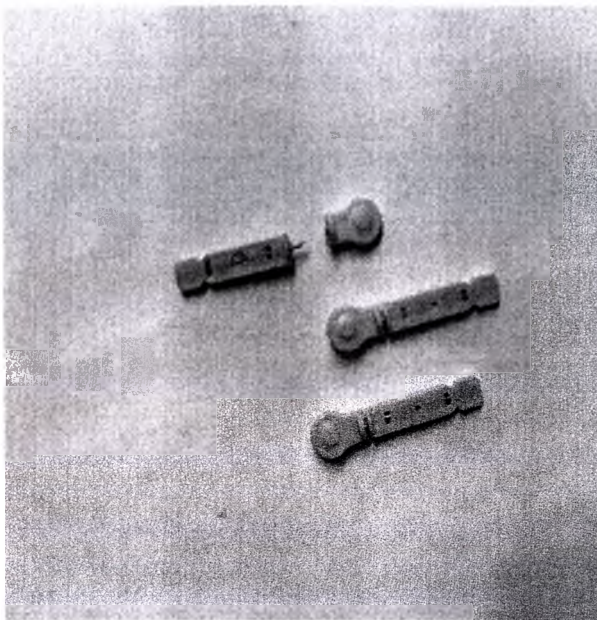
Roche Diabetes Care GmbH
Sandhofer Strasse 118
68305 Mannheim

2017

Характеристики		Ланцеты к устройству для прокалывания пальца "Акку-Чек Софткликс" (Accu-Chek Softclix): 1. Ланцеты Акку-Чек Софткликс XL № 50 (Accu-Chek Softclix XL 50 Lancets)	Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»
	Номер Регистрационного Удостоверения	ФСЗ 2008/01408 от 12.12.16	
Клинические	Производитель	«Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany	«Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
	Класс риска	1	2а
	ОКП код (ОКПД-2)	93 9800	94 3200 (ОКПД-2 32.50.13.110)
	Метод стерилизации	гамма-излучение	гамма-излучение
	Назначение	Ланцеты предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи Акку-Чек Софткликс.	Ланцеты предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix.
	Противопоказания	Абсолютных противопоказаний нет. Рекомендовано осуществлять забор крови из области, где кожа не инфицирована и не воспалена. Не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя.	Абсолютных противопоказаний нет. Рекомендовано осуществлять забор крови из области, где кожа не инфицирована и не воспалена. Не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя.
Технические	Габаритные размеры ланцета, мм		
	длина, не менее	32±0,7 мм	32±0,7 мм
	ширина	7,5± 0,3 мм	7,5± 0,3 мм
	толщина	5±0,1 мм	5±0,1 мм
	длина без защитной насадки	5±0,1 мм	5±0,1 мм
	Размеры ланцета посадочные, мм	5,0 x 5,0 x 2,0 ± 0,1 мм	5,0 x 5,0 x 2,0 ± 0,1 мм
	Размеры иглы ланцета, мм		
	диаметр иглы 21 G	0,8 ± 0,1 мм	0,8 ± 0,1 мм

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО. ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РЕГИСТРАЦИИ

длина видимой части иглы	$3,4 \pm 0,5$ мм	$3,4 \pm 0,5$ мм
длина всей иглы	$25,3 \pm 0,1$ мм	$25,3 \pm 0,1$ мм
Размеры защитной насадки, мм		
длина	$10 \pm 0,1$ мм	$10 \pm 0,1$ мм
диаметр	$7,5 \pm 0,3$ мм	$7,5 \pm 0,3$ мм
толщина	$3 \pm 0,1$ мм	$3 \pm 0,1$ мм
Стерильность	4 года	4 года
Шероховатость (параметр R_a) (иглы), мкм	≤ 6.3 мкм	≤ 6.3 мкм
Вес ланцета, г	21G: $0,4 \pm 0,1$ г	21G: $0,4 \pm 0,1$ г
Силиконовое покрытие иглы (есть/нет) :	Есть (марка материала MDX4-4159)	Есть (марка материала MDX4-4159)
Игла	Медицинская нержавеющая сталь (1.4301) AISI 304	Медицинская нержавеющая сталь (1.4301) AISI 304
Тело ланцета	PE (полиэтилен)	PE (полиэтилен)
Защитная насадка	PE (полиэтилен)	PE (полиэтилен)
Картонные материалы	Картон, GC2 Ex. Тор 275 г/м^2	Картон, GC2 Ex. Тор 275 г/м^2
Ланцет сделан из утилизированного или вторичного сырья: (да/нет)	нет	нет
Плотность иглы, г/см^3	$7,9-7,93 \text{ г/см}^3$	$7,9-7,93 \text{ г/см}^3$
Острота конца иглы ланцета	усилие прокола конденсаторной бумаги, толщиной 15 мкм составляет $\leq 0,09 \text{ Н}$; при этом бумага не прогибается, разрез ровный. Угол заточки 18° .	усилие прокола конденсаторной бумаги, толщиной 15 мкм составляет $\leq 0,09 \text{ Н}$; при этом бумага не прогибается, разрез ровный. Угол заточки 18° .
Прочность соединения острия ланцета и корпуса ланцета	выдерживает испытательную нагрузку минимально 25 Н в течение 1с без нарушения соединений.	выдерживает испытательную нагрузку минимально 25 Н в течение 1с без нарушения соединений.

	Требования к колющей части	заусенцы, острые кромки отсутствуют, копьевидная заточка: острие иглы заточено в 3 плоскостях	заусенцы, острые кромки отсутствуют, копьевидная заточка: острие иглы заточено в 3 плоскостях
	Изображение изделия		

«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные № 50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»

Утверждено

«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

Дата: 17 марта 2017 года

[подпись]

Биргит Гёбель (Birgit Göbel)

Руководитель отдела нормативно-правового регулирования за пределами США подразделения по диабету

[Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2017

Перевод выполнила переводчик Касумова Флора Сейфаддиновна, паспорт 4613 402952, выданный ТП №2 Межрайонного ОУФМС России по Московской области в городском поселении Ногинск 27.05.2014 года, код подразделения 500-097.

Касумова Флора Сейфаддиновна

Российская Федерация
Город Москва.

Двадцать восьмого марта две тысячи семнадцатого года.

Я, Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика **Касумовой Флоры Сейфаддиновны**.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

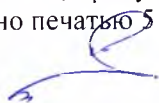
Зарегистрировано в реестре: № 1-2155

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.



Д.Т. Леонова
Д.Т. Леонова

Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 5 (пять) листов.
Нотариус  Д.Т. Леонова



Приложение д)



«СОГЛАСОВАНО»
Главный врач ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н.
Блохина»
Минздрава России
д.м.н., профессор
Сельчук В.Ю.
«3» апреля 2017 г.

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России СОГЛАСОВАНА инструкция по применению МИ «Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)», производства «Roche Diabetes Care GmbH» («Рош Диабетс Кеа ГмбХ»), Германия.

03506509001

CoaguChek Softclix Lancet, 50

Roche

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

**Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50
(CoaguChek Softclix Lancet, 50).**

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diabetes Care GmbH, "Рош Диабетс Кеа ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

АДРЕСА МЕСТ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Roche Diabetes Care GmbH, Sandhofer Strasse, 116, 68305 Mannheim,
Germany
Gerresheimer Regensburg GmbH, Kumpfmühler Str. 2, 93047 Regensburg,
Germany;
HTL-Strefa S.A., ul. Adamówek 7, 95-035 Ozorków, Poland

Approved by

Roche Diabetes Care GmbH

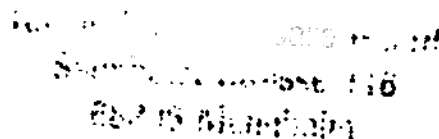
Date: 25 January 2017



(Signature)

**Birgit Göbel
OUS Regulatory Affairs DC**

Stamp



2017

Certification/Beglaubigung

I hereby certify that the foregoing
is the true signature acknowledged
in my presence by

Hiermit beglaube ich, dass
vorseitige Unterschrift vor
mir als eigenhändig vollzogen
anerkannt wurde durch

Mrs./Frau Birgit Göbel,
born/geb. am 24.07.1977,

with business address

geschäftsansässig

Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim

personally known

persönlich bekannt

acting for

handelnd für

Firma Roche Diabetes Care GmbH
mit dem Sitz in Mannheim

Mannheim, den 25.01.2017

Notariat Mannheim



(Seeler)
Notarin

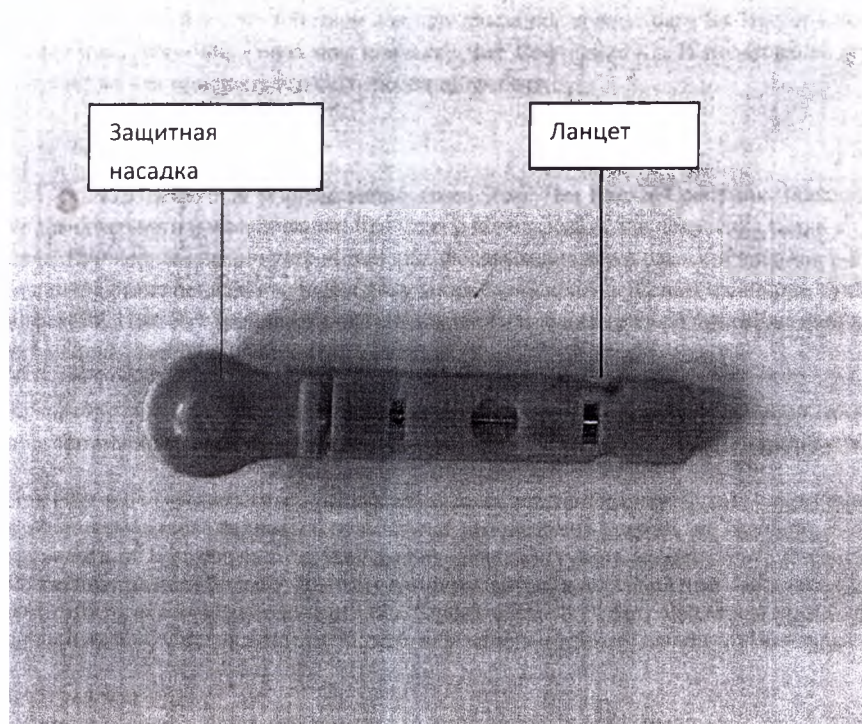


03506509001

CoaguChek Softclix Lancet, 50

Инструкция

Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)



Ланцеты предназначены для получения капли крови для совместного использования с устройством для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix.

Данная инструкция описывает только использование ланцетов КоагуЧек Софткликс. Для получения детальной информации об использовании устройства для прокалывания кожи, получения капли крови, настройках глубины прокола и т.д. обратитесь к инструкции по использованию устройства для прокалывания кожи КоагуЧек Икс Эс Софткликс.

Противопоказания к применению

Абсолютных противопоказаний нет.

Рекомендовано осуществлять забор крови из области, где кожа не инфицирована и не воспалена.

Не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя.

Возможные побочные действия

Нет никаких побочных действий, если использовать ланцеты по назначению.

Информация по безопасности:



Данный символ указывает на возможность получения травм или причинения вреда вашему здоровью.



Этот символ указывает на действия, которые могут повлечь за собой повреждение устройства для прокалывания кожи.



Используйте с устройством для прокалывания кожи КоагуЧек Икс Эс Софткликс только ланцеты КоагуЧек Софткликс, Акку-Чек Софткликс или Акку-Чек Софткликс XL. Использование других ланцетов может повредить устройство или помешать его бесперебойной работе.



Устройство для прокалывания кожи КоагуЧек Икс Эс Софткликс предназначено только для индивидуального использования! Его можно использовать для получения капли крови только одного и того же лица. При использовании устройства для прокалывания кожи разными людьми, в том числе членами семьи, или медицинскими специалистами для получения капли крови у разных пациентов существует риск распространения инфекций. Поэтому данное устройство для прокалывания кожи не предназначено для профессионального использования в медицинских учреждениях.

Храните устройство для прокалывания кожи и все принадлежности к нему вне досягаемости детей до 3 лет. При проглатывании мелких деталей (насадок или т. п.) существует опасность удушья.

При падении устройства для прокалывания кожи с установленным ланцетом возможно ослабление фиксации ланцета в держателе ланцета. В этом случае использовать устройство для прокалывания кожи для получения капли крови нельзя. В отдельных случаях ланцет может выступить из выходного отверстия насадки, в этом случае вы можете пораниться об него. Поэтому не прикасайтесь к передней части насадки. Если устройство для прокалывания кожи упало, осторожно поднимите его. Снимите насадку с устройства для прокалывания кожи. Будьте осторожны с ланцетом, чтобы не пораниться об него. Обязательно удалите ланцет и утилизируйте его.

Подготовка:

Перед получением капли крови вымойте руки теплой водой с мылом. (см. Рис. 1) Хорошо высушите руки. Это позволяет сократить загрязнение в месте прокола и стимулирует кровоток.

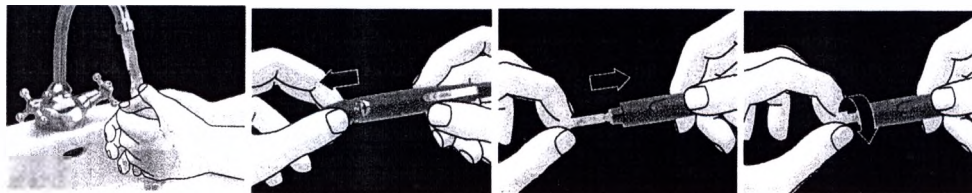


Рис. 1

Рис. 2

Рис. 3

Рис. 4



Рис. 5

Рис. 6

Установка или замена ланцета:

Перед получением капли крови с помощью устройства для прокалывания кожи необходимо установить ланцет.

Снимите насадку с устройства для прокалывания кожи. (см. Рис. 2).

Вставьте до упора в держатель ланцета новый ланцет (см. Рис. 3). Ланцет должен зафиксироваться со щелчком.

Снимите защитную насадку с ланцета (см. Рис. 4).

CoaguChek Softclix Lancet, 50

Установите насадку на место. При этом бороздка позиционирования на насадке и линия позиционирования на устройстве для прокалывания кожи должны составлять одну линию (см. Рис.5). Насадка должна зафиксироваться со щелчком.

Получение капли крови:

Получить каплю крови можно, как правило, из любого пальца. Однако не следует получать кровь из пальца с инфекцией кожи или ногтя. Мы рекомендуем использовать для получения капиллярной крови боковые поверхности кончиков пальцев, так как болевые ощущения, возникающие при проколе в этих местах, минимальны.



Для получения капли крови всегда используйте новый ланцет. Это сократит риск инфицирования, и получение капли крови будет почти безболезненным.



Используйте устройство для прокалывания кожи только с установленной насадкой. Если насадка не установлена, ланцет проколёт кожу слишком глубоко, что может привести к болевым ощущениям.

Получите каплю крови в соответствии с Инструкцией по использованию устройства для прокалывания кожи КоагуЧек Икс Эс Софткликс. Следите за тем, чтобы место прокола оставалось чистым.

Утилизируйте использованные ланцеты согласно требованиям действующего законодательства.



Утилизируйте использованные ланцеты таким образом, чтобы возможность повреждения острием была исключена. Хранить устройство для прокалывания кожи можно только без установленного ланцета.

Выброс использованного ланцета:

Снимите насадку с устройства для прокалывания кожи (см. Рис. 2).

Передвиньте механизм выброса вперед (см. Рис. 6).

Производится выброс использованного ланцета.

Установите насадку на место.



Утилизируйте использованные ланцеты согласно требованиям действующего законодательства.



Утилизируйте использованные ланцеты таким образом, чтобы возможность повреждения острием была исключена.



Хранить устройство для прокалывания кожи можно только без установленного ланцета.

Спецификация

Диаметр иглы	21 G (0,8 ± 0,1 мм)
Масса ланцета, г	0,4 ± 0,1 г
Силиконовое покрытие иглы (есть/нет)	Есть

Материал изделия:

Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные (CoaguChek Softclix Lancet)	Игла Нержавеющая сталь (1.4301)
--	-------------------------------------

CoaguChek Softclix Lancet, 50

	AISI 304: C 0,07 % Si 1,00 % Mn 2,00 % P 0,045 % S 0,015 % Cr 17,5-19,5 % Ni 8,0-10,5 % N 0.10 % Силиконовое покрытие – MDX4-4159 Тело ланцета: РЕ (полиэтилен) Защитная насадка : РЕ (полиэтилен)
--	---

Глубина прокола	0,6 мм - 2,25 мм (в зависимости от заданного параметра на устройстве для прокалывания кожи CoaguChek XS Softclix, доступно 11 параметров)
Острота конца иглы ланцета	усилие прокола конденсаторной бумаги, толщиной 15 мкм составляет $\leq 0,09$ Н; при этом бумага не прогибается, разрез ровный. Угол заточки 18°.
Требования к колющей части	заусенцы, острые кромки отсутствуют, копьевидная заточка: острие иглы заточено в 3 плоскостях.

Условия и сроки хранения:

Срок годности: Изделие остается стерильным 4 года. истечение срока годности см. на упаковке.

Хранить в местах недоступных для детей.

Не использовать после истечения срока годности

Упаковка:

Изделие упаковано в картонную коробку. В упаковку вложена инструкция.

Специальная транспортировочная упаковка и амортизирующий контейнер обеспечивают достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки.

Размеры транспортировочной упаковки (45*35*70) мм.

Маркировка:

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diabetes Care GmbH использует следующие символы и знаки:

CoaguChek Softclix Lancet, 50

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению	LOT	номер партии
	Предостережение: соблюдайте указания по технике безопасности, приведенные в инструкции по использованию этого продукта		Стерилизовано облучением
	Данный продукт отвечает требованиям Европейской Директивы 98/79/ЕС по медицинским устройствам для in vitro диагностики.		Только для одноразового применения
	Производитель		Использовать до (вскрытая/невскрытая упаковка)
	Каталожный номер		Приём и вторичная переработка маркированного упаковочного материала

Маркировка потребительской упаковки содержит следующую информацию:

Наименование изделия

Наименование, Адрес производителя

Каталожный номер

Номер партии

Номер лота

Срок годности

Указание на стерильность изделий

Только для одноразового использования

Количество шт.

Символ вторичной переработки маркированного упаковочного материала

Знак CE-маркировки

Внимание, см. инструкцию по применению

Предостережение на соблюдение указаний по технике безопасности

Макет маркировки на русском языке

03506509001

CoaguChek Softclix Lancet, 50



«Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50)»

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Стерильно. Апирогенно. Нетоксично.

Срок годности см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diabetes Care GmbH»
("Рош Диабетс Кеа ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116,
D- 68305 Mannheim, Germany, Германия

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош 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

*сертификация товара предполагается после получения регистрационного удостоверения.

«Символ вторичной переработки маркированного упаковочного материала», «Знак CE-маркировки», «Внимание, см. инструкцию по применению», «Предостережение на соблюдение указаний по технике безопасности» нанесены на оригинальную упаковку. Маркировка на русском языке нанесена только на одну из дублирующих сторон оригинальной упаковки.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода изделие проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с изделием. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов уполномоченного представителя производителя 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 от 2 до 30° C.

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 ланцеты КоагуЧек Софткликс с истекшим сроком годности, а также использованные ланцеты 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.

CoaguChek Softclix Lancet, 50

Упаковка продукции «Roche Diabetes Care GmbH» ("Рош Диабетс Кеа 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 ланцетов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных ланцетов, 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.

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 обратиться к производителю и/или Уполномоченному представителю производителя.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diabetes Care GmbH» ("Рош Диабетс Кеа ГмбХ")) гарантирует, что Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50) 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.

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

Уполномоченный представитель

Уполномоченный представитель производителя в Российской Федерации.

ООО «Рош Диагностика Рус»

Юридический адрес: 107031, Россия, Москва, Трубная площадь, д.2

Почтовый адрес: 115114, Россия, Москва, Летниковская улица, д.2, стр. 2

03506509001

CoaguChek Softclix Lancet, 50

Тел.: 8 (495) 229-69-99, факс: 8 (495) 229-62-64

Информационный центр:

8-800- 100-19- 68 (звонок бесплатный для всех регионов России)

E-mail: russia.coaguchek@roche.com

Адрес в Интернете: <http://www.coaguchek.ru>

Информация для заказа

Если вы желаете заказать устройство для прокалывания кожи КоагуЧек Икс Эс Софткликс, ланцеты КоагуЧек Софткликс или насадку КоагуЧек Софткликс, просим вас обращаться в Информационный центр (см. раздел «Информационный центр»).

Информационный центр

Россия Информационный центр: 8-800-100-19-68 (ежедневно с 9:00- 21:00, звонок по России бесплатный) .Адрес в Интернете: www.coaguchek.ru

Комплект поставки изделия

Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные №50 (CoaguChek Softclix Lancet, 50). В упаковку вложена инструкция.

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие:
Ланцеты КоагуЧек Софткликс одноразовые, стерильные № 50
(CoaguChek Softclix Lancet, 50).

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

АДРЕСА МЕСТ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

«Герресхаймер Регенсбург ГмбХ» (Gerresheimer Regensburg GmbH), Кумпфмюлер штрассе 2, 93047 Регенсбург, Германия (Kumpfmuhler strasse 2, 93047 Regensburg, Germany)

«ХТЛ-Стрефа С.А.» (HTL-Strefa S.A.), ул. Адамовек 7, 95-035 Озорков, Польша (ul. Adamowek 7, 95-035 Ozorkow, Poland)

Утверждено

«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

Дата: 25 января 2017 года

[подпись]

(подпись)

Биргит Гёбель (Birgit Göbel)

Отдел нормативно-правового регулирования подразделения по борьбе с диабетом

Штамп

[Штамп: «Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2017

Удостоверение

Настоящим я свидетельствую подлинность подписи, проставленной в моем присутствии г-жой
Биргит Гёбель (Birgit Göbel), дата рождения 24.07.1977 года,
адрес места работы:
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)

известной мне лично,
действующей от имени компании

«Рош Диабетс Кеа ГмбХ» (Roche Diabetes Care GmbH), Маннхайм

Маннхайм, 25.01.2017 года

Нотариальная контора г. Маннхайма

[подпись]
(Зеелер)
Нотариус

[Гербовая печать: Нотариальная контора
г. Маннхайма]

[Гербовая печать: Нотариальная контора
г. Маннхайма]

Перевод выполнила переводчик **Аликина Валерия Романовна**, паспорт 46 13 068187, выданный ТП
№ 3 ОУФМС России по Московской обл. по городскому округу Балашиха 28 марта 2013 года, код
подразделения 500-009.

Аликина Валерия Романовна Алиф

Российская Федерация
Город Москва.

Первого февраля две тысячи семнадцатого года.

Я. Леонова Дина Тановна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи
переводчика **Аликиной Валерии Романовны**.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № **1-826**

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: - руб. 00 коп.



[Handwritten signature]

Д.Т. Леонова

Всего прошито, пронумеровано
и скреплено печатью 12 (двенадцать) листов.
Нотариус Д.Т. Леонова



Прошито и скреплено печатью

268/двести шестьдесят восемь листа (ов)

Главный врач ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России

д.м.н., профессор



В.Ю. Сельчук Сельчук В.Ю.

2016 г.