

Problematika řízené POC glukometrie a zkušenosti se sítěmi glukometrů ve dvou fakultních nemocnicích

Část I. – Přehled a výchozí stav

Schneiderka P.¹, Kajabová M.¹, Štern P.², Dohnal L.², Juklová M.², Zápecová M.¹, Benáková H.², Zima T.²

¹Oddělení klinické biochemie a imunogenetiky, FN Olomouc

²Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Úvod: Systém řízené point-of-care (POC) glukometrie se do lůžkové i ambulantní složky začal zavádět ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze v r. 2004 a ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL) v r. 2007. Uvádíme přehled aktuálně používaných principů měření a příklady jejich aplikací v současných glukometrech. Naše práce se dále zabývá postupy při realizaci záměru jednotné řízené POC glukometrie, výsledky testování analytických parametrů vybraných glukometrů a praktickými zkušenostmi z jejich dlouhodobého provozu.

Materiál a metody: Záměrem bylo plošně zavést v celé nemocnici jednotnou technologii, která umožní spolehlivou kontrolu, dokumentaci, archivaci a výkaznictví všech provedených vyšetření. Na základě hodnocení analytických principů, technických řešení a s přihlédnutím k současným doporučením byl vybrán systém Accu-Chek Inform & Accu-Chek Sensor Comfort Pro spolu se softwarem Cobas IT 1000 (Roche).

Výsledky: Z uživatelských vlastností je pozitivně hodnocena robustnost systému, elektromechanický design a softwarová výbava. Analytické výsledky glukometrů ve srovnání s referenční metodou i se zavedenými rutinními metodami jsou však jen částečně přijatelné. Popisujeme organizační i technické zkušenosti s instalací glukometrů na klinikách a s jejich supervizí v průběhu několikaletého rutinního provozu. Dnešní počet glukometrů na klinikách VFN je 73ks, ve FNOL 65ks. V obou nemocnicích pracují sítě glukometrů se softwarem Cobas IT 1000 v součinnosti s NIS Medea a OpenLIMS (Stapro), a jsou řízeny z jednoho laboratorního centra. Tento stav odpovídá požadavkům ČSN EN ISO 15189, a to jak ve věci supervize POC techniky, tak s ohledem na průběžnou kontrolu, úplnou dokumentaci a dlouhodobou archivaci výsledků měření.

Závěr: V obou fakultních nemocnicích bylo dosaženo řízené POC glukometrie a odstraněno analyticky heterogenní, nekontrolovatelné a neekonomické používání mnoha druhů osobních glukometrů. Nový systém byl klinickými uživateli všeobecně akceptován a zvolená technologie je dostatečně robustní. Zavádění a popsany způsob zajištění POC-glukometrie by mohl být vhodným modelem provozu jiných POC technologií, např. ABS, INR, CRP apod.

Klíčová slova: vyšetření u pacienta, krevní glukóza, glukometr, nemocnice, ambulance.

SUMMARY

Schneiderka P., Kajabová M., Štern P., Dohnal L., Juklová M., Zápecová M., Zima T.: Problems of the guided POC-glucometry and experience with the net of glucometers in two University hospitals

Part I. – Review and initial state

Introduction: Guided point-of-care glucometry system into the clinical wards and medical offices began to start in General University Hospital (GUH) in Prague at the year 2004, and in the University Hospital Olomouc (UHO) at 2007. In this work we explain processes used to put our intention into practice, describe testing of analytical characters of glucometers, and discuss our experience with the log-term performance.

Materials and methods: The aim was an extensive introduction of uniform technology in a whole hospital which is guided from one laboratory center and enables reliable control, documentation, archivation and listing of all tests performed. The system Accu-Chek Inform & Accu-Chek Sensor Comfort Pro was chosen along with the software Cobas IT 1000 (Roche) based on the evaluation of analytical principles, technical solutions and with respect to current recommendations.

Results: Comparisons among glucometers, current routine methods, and reference method ID/GC/MS are only partly acceptable. We briefly describe the actual state of the art at the beginning of our work. Further we present our organizational and technical experience with installation of glucometers and emphasize crucial importance of introductory and running staff education. Actually there are 73 glucometers working in GUH and 65 glucometers in UHO. They are connected to the net at both hospitals by software Cobas IT 1000, cooperating with hospital information system Medea and laboratory information system OpenLIMS (Stapro Ltd.). Glucometers are managed and controlled by a competent person from one laboratory center each. This design generally fulfils the requirements of EN ISO 15189 for POC-technique and technology supervision, and especially according to running check-up, full, direct and exact documentation, and permanent storage of test results.

Conclusion: The goal has been achieved by introducing guided POC-glucometry and elimination of heterogeneous, analytically doubtful, uncontrolled, non-coordinated and thriftless use of many types of personal glucometers in clinical practice. New system was generally accepted and technology applied proved as a sufficiently robust. Described course of POC-glucometry introduction and assurance could be a suitable performance pattern in the other POCT, eg. ABB, INR, CRP etc.

Key words: point-of-care testing, blood glucose, glucometer, hospital, medical office.

1 Všeobecná problematika point-of-care technologií

1. 1 Termíny, definice a postavení technologií v místě péče o nemocného

Specifický způsob provádění *in vitro* vyšetření v mimolaboratorních podmínkách se v anglosaské odborné literatuře 2. poloviny minulého století začal označovat jako point-of-care testing, near patient testing, bedside testing, off-site testing apod. Pravděpodobně nejvíce používaný je termín point-of-care testing, ve zkratce POCT. Do češtiny se překládá různě, podstatné však je použití termínu „vyšetření u pacienta“, VUP, zavedeného v ČSN EN ISO 22870:2006 [1].

Tato norma definuje VUP jako „vyšetření, které se provádí v blízkosti pacienta nebo přímo u pacienta, s výsledkem vedoucím k možné změně péče o pacienta“. Norma navazuje na ČSN EN ISO 15189:2007, která se problematikou POCT explicitně nezabývá [2]. V předmětu normy se uvádí, že je určena pro vyšetřování pouze v lůžkových a ambulantních zdravotnických zařízeních a může být aplikována také na transkutánní měření, analýzu vydechaného vzduchu a monitorování fyziologických parametrů *in vivo*. Dále se zde uvádí, že předmětem normy není vyšetření prováděné samotným pacientem.

Nejobsáhlejší aktuální dokument, který na téma POCT existuje, je směrnice americké NACB publikovaná v r. 2007 [3]. POCT definuje jako „... klinické laboratorní vyšetření konané blízko místa péče o pacienta a typicky prováděné zdravotnickými pracovníky, kteří nemají primární laboratorní vzdělání, nebo prováděné pacienty samotnými (samokontrola). Termínem POCT se označuje každé vyšetření uskutečněné mimo laboratoř.“ Mezi POCT tedy směrnice zahrnuje také self-monitoring (self-management) pacientů, domácí vyšetření a dokonce i vzdálená (telemetrická?) měření.

Aktualizované Doporučení ČSKB z r. 2006 definuje POCT jako součást „... optimalizace diagnostického procesu, v němž se integrují měření, monitorování a fyziologická pozorování v místě péče o nemocného“ [4]. Místem péče o nemocného může být zdravotnické zařízení (lůžkové oddělení nemocnice, ambulance, ...), ale třeba i domov, škola, sportoviště nebo válečné pole. Toto doporučení obsahuje užitečné terminologické a všeobecné provozně manažerské informace. Z rozsáhlé a různorodé problematiky POCT však definuje pouze dílčí podmínky pro POC glukometrii.

Získané výsledky POCT jsou ve všech případech podkladem závažných rozhodnutí v odborné zdravotnické péči nebo i v laické zdravotní péči a veřejnosti včetně té odborné, bývají chápány jako rovnocenné výsledkům *in vitro* vyšetření v laboratoři. S prostředky a zařízeními pro POCT však pracují zdravotničtí nebo i nezdravotničtí pracovníci, kteří nemají laboratorní erudici. Tomuto faktu výrobci obvykle přizpůsobují celkové technické řešení, zjednodušují obsluhu a upravují design přístroje. O to přísnější pak musí být pravidla a podmínky používání těchto prostředků.

Systematický přehled požadavků na správné zavádění a používání POC technologií uvádí výše zmíněné Doporučení ČSKB, z aktuálnějších zahraničních zdrojů pak NACB Guideline [3, 4].

Dodržet uvedené principy koordinace a supervize POCT v ordinacích praktických lékařů a ambulantních specialistů, stejně jako v nezdravotnických zařízeních, je dodnes velmi problematické. V našich současných podmínkách se obvykle veškerá péče o POC technologie přesouvá na výrobce či dodavatele a ze strany plátce je jediným požadavkem doklad o účasti v externí kontrole kvality. V této oblasti se otevírá široké pole pro vyšší aktivitu a daleko účinnější spolupráci odborných společností, lékařských i jiných spolků a sdružení včetně CZEDMA.

1. 2 Výběr, instalace a provoz POC technologií

Všechny normativní dokumenty, směrnice a doporučení se shodují v tom, že POCT je součástí laboratorní diagnostiky. Za řízení kvality provozu POC technologií tedy má odpovídat klinická laboratoř: v lůžkovém zařízení centrální laboratoř, jinde spádová nebo spolupracující laboratoř. Příslušná laboratoř je proto nejen oprávněna, ale přímo povinná aktivně se podílet na celém cyklu implementace tohoto druhu prostředků a způsobů vyšetření (na projektu POCT) počínaje jejich návrhem a výběrem, přes instalaci, školení uživatelů a kontinuální sledování a řízení provozu, až po eventuální výměnu, inovaci nebo odstavení a vyřazení.

Doporučuje se, aby ve větších ZZ příslušné projekty vedla a jednotný přístup k POC technologiím zajišťovala pověřená osoba, koordinátor POCT. Koordinátor, obvykle kvalifikovaný laboratorní pracovník, si potom může vytvořit tým spolupracovníků, z nichž se rekrutují osoby pověřené kontinuální supervizí jednotlivých druhů POC technologií. Členy týmu musí být i kompetentní kliničtí pracovníci a zástupci managementu dotyčného zařízení. S plnou podporou vedení organizace a za účinné vzájemné spolupráce může tým POCT vytvořit racionální strategii POCT a v souladu s ní regulovat počty a druhy POC technologií nasazených v daném ZZ.

Tým POCT zajišťuje úvodní školení a opakovaná doškolení obsluhy POC techniky podle možnosti ve spolupráci s výrobcem či dodavatelem. Stěžejním úkolem koordinátora samotného nebo jednotlivých supervizorů je průběžné sledování kvality provozu. Odpovídají jak za průběžnou vnitřní kontrolu kvality, tak také za účast v EQA a v případech neshod navrhuji nápravná i preventivní opatření. Nelze zapomínat na povinnost vedení aktualizovat a zákonným způsobem archivovat dokumenty o provozu, výsledcích měření, kontrolách a kalibracích.

Dosavadní praxe v mnoha našich ZZ je těmto principům značně vzdálena. Vlastní zkušenosti autorů, stejně jako většina dostupných informací, svědčí spíše o živelném nákupu a nekontrolovaném provozu POCT v závislosti na přáních a možnostech jednotlivých klinických pracovišť. Tento stav není akceptovatelný a o jeho nápravu se musí zasadit všechny labo-

ratorní odbornosti, jichž se tento problém týká. Ve FN Olomouc byl z iniciativy OKB vytvořen neformální tým pro POC glukometrii a jeho strategické záměry se podařilo postupně naplnit. Předešlé akvizice typu POC analyzátorů ABS a CRP nebyly nikým koordinovány a OKB teprve dodatečně pokrylo jejich systematickou supervizi.

Prostředky POCT spadají do kategorie IVD. V plném rozsahu pro ně tedy platí směrnice EU 98/79/EC, respektive nařízení vlády č. 453/2004 Sb. [5]. Základní povinností uživatele (supervizora) je v tomto případě verifikace výkonnostních charakteristik POCT systému, které deklaroval výrobce.

V režimu POCT je možno provádět širokou škálu vyšetření. Obsáhlá směrnice NACB i jiné dokumenty však doporučují pouze některá z nich. Určující faktory jsou odborné, technické i ekonomické a v konkrétních podmínkách zdravotní péče a národních ekonomik jednotlivých zemí je třeba definovat jejich váhu a význam. Od nasazení POC technologií se nejčastěji očekává rychlá informace, která je bezprostředně využitelná pro určení diagnózy, posouzení zdravotního stavu, screening chorob nebo zahájení či monitorování léčby. Pro POCT elektrolytů se uvádí TAT asi 14 % v porovnání s vyšetřením v centrální laboratoři [6]. Současně ale bylo vypočítáno, že POCT je asi o 9 % nákladnější.

V rychlosti dosažení výsledku jsou POC technologie nezastupitelné a zdá se, že to bývá hlavní argument pro jejich nasazení. Z tohoto hlediska jsou u nás asi nejčastěji požadovány POC prostředky a zařízení pro vyšetření parametrů ABS, pro glukometrii a koagulometrii. Poněkud odlišné jsou však v zahraničí publikované preference, které vycházejí z EBM [7, 8].

1. 3 Glukometrie v režimu POCT

Směrnice NACB se ve své 6. kapitole zabývá diagnostikou a řízením péče o diabetes mellitus jako celek [3]. Hned v úvodu se konstatuje, že v diagnostice diabetu nehraje POCT žádnou roli. Připouští se však jeho využití ve screeningu. Na druhé straně je zřejmé, že i některé velké prospektivní studie, např. Diabetes Control and Complications Trial z r. 1993 byly založeny převážně na vyšetření glykémie cestou samokontroly.

Význam POC glukometrie je v této směrnici hodnocen z pohledu EBM, a to paralelně pro diabetes I. a II. typu i gestační diabetes a je hodnocena jak samokontrola diabetiků, tak POCT v nemocnici. Autoři nenalézají dostatek důkazů, které by podpořily význam POCT pro zlepšení péče o nemocné diabetem ani ekonomické výhody. Naopak, zavádění POCT v nemocniční péči z ekonomických důvodů spíše nedoporučují. Dodávají však, že argumenty pro to nejsou příliš silné a v lokálních podmínkách přece jen může být vhodné zvážit zavedení POCT. Jiné zdroje konstatují, že prakticky v každé nemocnici ve Spojených státech a v Kanadě se pro vyšetření glykémie používá mj. POCT [6]. Ve směrnici se doporučuje stanovení HbA1c systémem POCT v primární i sekundární sféře, a to na základě dokladů o zlepšení zdravotní péče.

2 Nabídka analytických a technických řešení glukometrie

2. 1 Reakční a měřicí principy glukometrů [9, 10]

2. 1. 1 Enzymy používané ke stanovení glukózy

Metody pro stanovení glukózy jsou založené na enzymové oxidaci glukózy. Nejvíce se používají enzymy ze skupiny glukózaoxidáz (GOD) a glukózadehydrogenáz s pyrrolchinolin-chinonovým koenzymem (PQQ-GDH). Tyto enzymy byly poprvé izolovány z mikroorganismů *Aspergillus niger* a *Acinetobacter calcoaceticus*. Původní enzymy byly nahrazeny modifikovanými enzymy produkovanými jinými organismy za účelem zvýšení výtěžnosti, usnadnění purifikace, zvýšení aktivity, stability a specifity enzymu.

Tyto dvě enzymové rodiny se liší svými redox potenciály, silou vazby mezi apoenzymem a kofaktorem, svými kosubstráty, číslem přeměny, Michaelisovou konstantou a selektivitou vůči glukóze.

Kromě uvedených oxidačních enzymů bylo při stanovení glukózy popsáno také použití pyranózaoxidázy (EC 1.1.3.10) [11].

2. 1. 1. 1 Glukózaoxidáza

Glukózaoxidáza (EC 1.1.3.4) používá jako akceptor elektronů kyslík. Koenzym flavinadeninindinukleotid (FAD) je silně vázán k apoenzymu GOD a reaguje s kyslíkem za vzniku peroxidu vodíku. GOD je pro glukózu relativně specifická (manóza interferuje nepatrně).

2. 1. 1. 2 Glukózadehydrogenázy

PQQ-glukózadehydrogenáza (EC 1.1.5.2 D-glukóza:ubichinon oxidoreduktáza) katalyzuje nejen oxidaci glukózy, ale i dalších sacharidů (např. maltózy). PQQ-kofaktor je středně silně vázán k apoenzymu v přítomnosti nadbytku iontů Ca^{2+} , které zároveň tuto vazbu stabilizují. Na rozdíl od $FADH_2$ není redukovaný koenzym $PQQH_2$ oxidován kyslíkem. Komplex PQQ-GDH má více než dvojnásobné číslo přeměny – 11 800 molekul glukózy za sekundu – ve srovnání s FAD-GOD.

V poslední době se začínají používat další dva enzymy ze skupiny glukózadehydrogenáz: glukóza-1-dehydrogenáza (EC 1.1.1.47 β -D-glukóza:NAD(P)+1-oxidoreduktáza) s nikotinamidadeninindinukleotidovým koenzymem (NAD-GDH) [12] a glukózadehydrogenáza (EC 1.1.99.10 D-glukóza:akceptor 1-oxidoreduktáza) s flavinadeninindinukleotidovým koenzymem (FAD-GDH) [13]. Tyto enzymy spojují nezávislost na kyslíku PQQ-GDH se substrátovou specifitou GDH, a je pravděpodobné, že budou v budoucnu více používány. Avšak i u těchto enzymů se objevují slabé interference: u NAD-GDH ruší xylóza a u FAD-GDH maltóza, manóza, galaktóza a laktóza [14].

2. 1. 2 Principy detekce

2. 1. 2. 1 Fotometrická detekce

Peroxid vodíku jako produkt glukózaoxidázové reakce je možné využít k oxidaci leukobarviva za katalýzy enzymem peroxidázou a barevný produkt stanovit fotometricky.

Častou aplikací je Trinderova oxidační kopulace 4-aminoantipyrinu (p-aminofenazonu, PAP) s aromatickým aminem nebo fenolem (obvykle substituovaným), např. 4-chlor-3-kresolem.

Další chromogenní akceptory mohou být o-tolidin, indofenol, o-dianisidin a jiné. Fotometrickou detekci lze využít i u glukózadehydrogenázových proužků. V tomto případě jsou elektrony z enzymové reakce přeneseny prostřednictvím mediátoru na redoxní indikátor. Fotometrické proužky firmy Roche Accu-Chek používají jako mediátor systém chinonimin/fenylendiamin a jako indikátor kyselinu fosfomolybdenovou [14].

2. 1. 2. 2 Elektrochemická detekce

V letech 1987–1988 byly na trh uvedeny první proužky založené na amperometrické detekci [14]. Dnes je naprostá většina proužků založena na elektrochemické detekci. Převažuje amperometrie, méně se používá coulometrie (např. FreeStyle Abbott) a chronoamperometrie se uvádí jen v několika vědeckých pracích. Výhodou elektrochemických principů je dosažení vyšší přesnosti (na rozdíl od fotometrie výsledek nezávisí na velikosti kapky krve, je-li množství krve přiměřené), potřeba menšího množství krve (tento argument má spíše marketingový než praktický význam) a eliminace rizika znečištění měřicí jednotky. Elektrochemické proužky mohou být také snáze integrovány s detektory náplně, čímž je zajištěna aplikace přiměřeného množství krve na proužek.

Z POCT glukometrů amperometrickou detekci H_2O_2 využívá např. Glukometer 3000 firmy ABT GmbH.

Současné proužky ke stanovení glukózy používají výhradně elektrochemickou detekci založenou na oxidaci redukováného koenzymu. Přenos elektronů mezi redukováným koenzymem a elektrodou může být přímý nebo zprostředkovaný mediátorem. Mediátory se používají proto, že vzhledem ke vzdálenosti koenzymu od elektrody by byl přímý přenos elektronů příliš pomalý.

Mediátor je malá molekula schopná existovat v oxidované i redukované formě s redox potenciálem blízkým redox potenciálu koenzymu. Používají se mediátory organické (chinony, chinoidní barviva, deriváty bipyridylu, dihydropolyaziny), anorganické ($Fe(CN)_6^{3-/4-}$) i organokovové (deriváty ferrocenu a komplexy $Os^{2+/3+}$ nebo $Ru^{2+/3+}$). Nevýhodou použití mediátorů je nižší selektivita, neboť mediátor může přenášet na elektrodu i elektrony z interferujících reakcí. Příklady mediátorů používaných v novějších glukometrech jsou uvedeny v tabulce 1.

Potenciometrická detekce se v laboratorní praxi nepoužívá [9], protože existuje mnoho faktorů ovlivňujících pH v místě měření a sledování logaritmického signálu koncentrace vodíkových iontů vyžaduje při potenciometrickém uspořádání logaritmický převodník, zatímco při použití amperometrického principu je měření lineární.

2. 1. 3 Interferující faktory při stanovení glukózy

Spolehlivost stanovení glukózy může ovlivnit řada faktorů. Vedle hematokritu je to snížená nebo zvýšená koncentrace kyslíku, hypotenze, hypertriacylglycerolé-

Table 1. Enzyme/Mediator Combinations of Selected Electrochemical Test-Strips [9]

Strip	Enzyme	Mediator
One Touch Ultra	GOD	ferricyanide
Arkray Glucocard	PQQ-GDH	ruthenium hexamine
Ascensia Contour	FAD-GDH	ferricyanide
AccuChek Comfort	PQQ-GDH	ferricyanide
FreeStyle	PQQ-GDH	Os complex
Precision Xtra	NAD-GDH	phenantroline quinone
Precision PCx	GOD	ferricinium
TrueTrack Smart System	GOD	ferricyanide

mie, nadmořská výška, respektive atmosférický tlak, teplota a vlhkost prostředí. Kromě toho může interferovat řada léků [17].

Hodnota hematokritu může významně ovlivnit správnost měření glukometrů [9, 15, 16]. V případě proužků používajících glukózaoxidázu může kyslík z erytrocytů soutěžit s mediátorem o elektrony uvolněné oxidací glukózy. S rostoucím hematokritem se rovněž zvyšuje viskozita krve, což zpomaluje difuzi všech složek a snižuje proud v amperometrických senzorech. Vysoké hodnoty hematokritu mohou být tedy spojeny s podhodnocením skutečné koncentrace, zatímco nízké hodnoty hematokritu mohou způsobit nadhodnocení skutečné koncentrace glukózy. Některé glukometry jsou vybaveny korekcí na hematokrit na základě měření impedance [9]. Zatímco běžné přístroje poskytují nezkrácené výsledky při hematokritu 22–55 %, mohou glukometry vybavené impedance elektrodou pracovat v rozsahu hematokritu 0–70 %.

Zvýšený parciální tlak kyslíku v krvi může u glukometrů používajících glukózaoxidázu vést k podhodnocení výsledků koncentrace glukózy. Příčinou je opět kompetice kyslíku a mediátoru o elektrony z redukováného koenzymu $FADH_2$. Vliv kyslíku je významný při pO_2 nad 13,3 kPa, kdy může být glukóza podhodnocena o 0,8 mmol/l na hladinách $\leq 5,5$ mmol/l nebo o 15 % na hladinách $> 5,5$ mmol/l [19].

Jak jsme uvedli v části 2. 1. 1. 2, systém PQQ-GDH není zcela specifický ke glukóze a reaguje s dalšími sacharidy. To představuje riziko, zejména pro pacienty na peritoneální dialýze, při níž se používá roztok obsahující icodextrin, polymer maltózy. Falešně vysoké hodnoty glukózy mohou maskovat hypoglykémii, nebo vést k neadekvátnímu podání inzulínu, což může poškodit pacienta.

Řada látek může interferovat při elektrochemické detekci poskytováním elektronů. Tyto elektrony se přidávají k elektronům z oxidace glukózy a naměřené hodnoty jsou pak falešně vysoké. Pokud interference na horní hranici referenčního rozmezí nepřesahují 10 %, považují se za přijatelné [9]. Téměř všechny komerčně vyráběné proužky ke stanovení glukózy reagují s askorbátem. Interference látek, jako jsou bilirubin, triacylglyceroly, kyselina močová atd., není významná. Vliv

léčiv podávaných v běžných terapeutických dávkách je zanedbatelný, pouze při podezření na otravu aceta-
minofenem (paracetamol) by se měla glukóza stanovit
standardní laboratorní technikou s fotometrickou de-
tekci [18].

Dalším faktorem ovlivňujícím stanovení glukózy je
teplota, proto jsou glukometry vybaveny teplotní kom-
penzací. Coulometrické systémy jsou méně závislé na
teplotě než přístroje využívající amperometrický princip,
ale v praxi nevidíme významný rozdíl, protože ampero-
metrické glukometry mají kvalitní teplotní kompenzaci
[9] – tabulka 2.

2. 2 Mechanická konstrukce přístrojů

V režimu POCT lze ke stanovení glukózy použít
elektrochemické analyzáto-ry acidobazického stavu
(ABS), iontů a metabolitů, nebo samostatné glukometry
s fotometrickým nebo elektrochemickým detektorem.
Glukózový senzor obecně využívá oxidační reakce glu-
kózy, ale technické uspořádání může být velmi mnoho-
stranné, neboť kombinace enzymů, kofaktorů, mediá-
torů a detektorů otvírá řadu možností. K tomu můžeme
přičíst rozdílné způsoby aplikace vzorku, kompenzace
potenciálních interferencí, náročností údržby, požado-
vaný spotřební materiál aj.

Table 2. List of strip glucometers used in the Czech Republic [20]

Manufacturer	Instrument	Enzyme	Principle
Abbott Diabetes Care	CoZmonitor	PQQ-GDH	coulometry
	Freestyle	PQQ-GDH	coulometry
	FreeStyle Flash	PQQ-GDH	coulometry
	FreeStyle Freedom	PQQ-GDH	coulometry
Abbott Diabetes Care	FreeStyle Freedom Lite	PQQ-GDH	coulometry
	FreeStyle Mini	PQQ-GDH	coulometry
	FreeStyle Tracker	PQQ-GDH	coulometry
	Optium Omega	PQQ-GDH	coulometry
	Optium	NAD-GDH	amperometry
	Optium Xceed	NAD-GDH	amperometry
	Precision PCx	NAD-GDH, GOD ^a	amperometry
	Precision QID	GOD	amperometry
	Precision Xceed	NAD-GDH	amperometry
	Precision Xceed Pro	NAD-GDH	amperometry
	Precision Xtra	NAD-GDH	amperometry
	Soft-Sense	NAD-GDH	amperometry
	Sof-Tact	NAD-GDH	amperometry
	Arkray	Advance Intuition	GOD
Advance Microdraw		GOD	amperometry
Assure Pro		GOD	amperometry
Assure II		GOD	amperometry
Assure III		GOD	amperometry
Quick Tek		GOD	reflectance photometry
Glucocard X-meter		PQQ-GDH	amperometry
Glucocard 01		GOD	amperometry
Bayer Healthcare	Ascensia Contour	PQQ-GDH, FAD-GDH ^a	amperometry
	Ascensia Contour TS	FAD-GDH	amperometry
	Ascensia Breeze	GOD	amperometry
	Ascensia Breeze 2	GOD	amperometry
	Ascensia Brio	GOD	amperometry
	Ascensia Confirm	GOD	amperometry
	Ascensia Dex	GOD	amperometry
	Ascensia Elite	GOD	amperometry
	Ascensia Entrust	GOD	amperometry
	Ascensia Esprit	GOD	amperometry
Lifescan, Inc.	Fast Take	GOD	amperometry
	InDuo System	GOD	amperometry
	One Touch Basic	GOD	reflectance photometry

Manufacturer	Instrument	Enzyme	Principle
Lifescan, Inc.	One Touch Fast Take	GOD	amperometry
	One Touch Profile	GOD	reflectance photometry
	One Touch SureStep	GOD	reflectance photometry
	One Touch II	GOD	reflectance photometry
	One Touch Ultra	GOD	amperometry
	One Touch Ultra 2	GOD	amperometry
	One Touch Ultra Mini	GOD	amperometry
	One Touch Ultra Smart	GOD	amperometry
Roche Diagnostics	Accu-Chek Active/S System	PQQ-GDH	reflectance photometry
	Accu-Chek Advantage	PQQ-GDH	biamperometry
	Accu-Chek Aviva	PQQ-GDH	biamperometry
	Accu-Chek Comfort	PQQ-GDH	biamperometry
	Accu-Chek Compact	PQQ-GDH	reflectance photometry
	Accu-Chek Compact Plus	PQQ-GDH	reflectance photometry
	Accu-Chek Complete System	PQQ-GDH	biamperometry
	Accu-Chek Go/Go S System	PQQ-GDH	reflectance photometry
	AccuData GTS/GTS Plus	PQQ-GDH	biamperometry
	Accu-Chek Inform System	PQQ-GDH	biamperometry
	Accu-Chek Integra System	PQQ-GDH	reflectance photometry
	Accu-Chek Performa	PQQ-GDH	amperometry
	Accu-Chek Sensor	PQQ-GDH	biamperometry
	Accu-Chek Voicemate	PQQ-GDH	biamperometry
Nova Biomedical	StatStrip	mixture of enzymes	amperometry

^aPrecision PCx and Ascensia Contour use two types of strips.

2. 2. 1 Konstrukce analyzátorů ABS, iontů a metabolitů

Tento typ analyzátorů lze rozdělit na dvě skupiny. První skupinu tvoří analyzátoři, které mají pro každý měřený parametr vlastní elektrodu, mají oddělené pracovní roztoky, odpadní nádobu, hadičky peristaltických pump a další součásti. Výhodou tohoto uspořádání je ekonomický provoz – mění se vždy pouze spotřebovaný roztok nebo v případě poruchy pouze poškozený díl. Jako příklad z této skupiny uvádíme analyzátor Radiometer ABL 800.

Glukózový senzor pracuje na principu amperometrické detekce peroxidu vodíku vzniklého při reakci katalyzované glukózaoxidázou. Sestává ze stříbrné katody, platinové anody, roztoku elektrolytu a ochranného obalu. Na spodní části obalu se nachází membrána, která se skládá ze tří vrstev:

1. vnější membrány propustné pro glukózu,
2. střední enzymové vrstvy se zakotvenou glukózaoxidázou,
3. vnitřní membrány, propustné pro peroxid vodíku.

Na elektrody je v polarografickém uspořádání zavedeno přepětí 675 mV a procházející proud je měřen ampérmetrem. V definovaném časovém intervalu se provádí výměna membrány, tj. výměna elektrodového obalu s elektrolytem a integrovanou membránou.

Druhým typem přístroje jsou analyzátoři, které mají všechny součásti požadované pro analýzu vzorku integrované do kazety: miniaturizované senzory, vstup vzorku, hadičky peristaltické pumpy, vícecestný ven-

til, kalibrátory, promývací roztok i odpadovou nádobu. Tento přístup výrazně redukuje údržbu i expozici biologickému nebezpečí. Příkladem kazetového analyzátoru je GEM Premier 3000 [21].

2. 2. 2 Konstrukce přenosných glukometrů

Přenosné glukometry využívají detekční proužky založené většinou na elektrochemickém, méně často na fotometrickém principu.

Výjimkou je POCT analyzátor Glukometer 3000 německé firmy ABT GmbH, který používá amperometrický senzor se zakotvenou glukózaoxidázou, použitelný pro 1000 vyšetření nebo 30 dnů provozu. Senzor má podobu malé keramické destičky vyrobené sítotiskovou technologií.

Ostatní glukometry [9, 14] používají proužky na jedno použití. Tyto přístroje nepotřebují k provozu žádné roztoky a odpadovou nádobu. Moderní komerční elektrochemický proužek má elektrochemickou komůrku o malém objemu, která se plní pomocí kapilárních sil a obsahuje stabilní enzym a oxidačně-redukční mediátor. Je rychlý (doba reakce 5–15 s) a vyžaduje malý objem krve (0,3–4,0 µl). Komerčně dostupné proužky mohou mít řadu dodatečných funkcí, jako je automatická detekce naplnění, možnost plnit proužek více kapkami krve během určitého časového úseku, nebo integrovanou korekci na hematokrit. Příklad konstrukce proužku pracujícího na elektrochemickém principu (FreeStyle Abbott) je na obrázku 1.

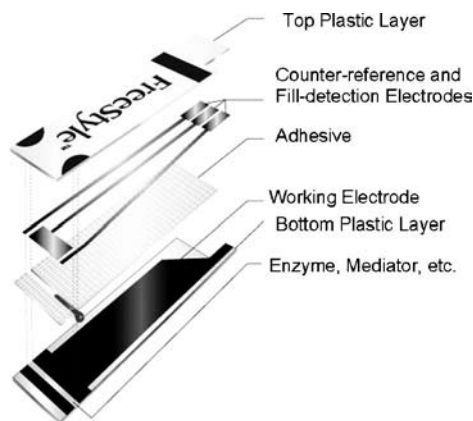


Fig. 1. Individual components of the Freestyle glucose test strip

Detekční elektrochemické proužky jsou tvořeny plastovou podložkou, alespoň dvěma elektrodami, komůrkou o malém objemu (na obr.1 je částečně naplněna kapkou krve) a chemickými složkami, zejména enzymem, stabilizátory enzymu, mediátorem a dále povrchově aktivními látkami (k minimalizaci času potřebného k naplnění komůrky).

Konstrukce proužku se může výrazně lišit počtem a typem elektrod. Je možné použít dvě identické elektrody za účelem biamprometrického měření (např. Accu-Chek Advantage firmy Roche), nebo elektrodu pracovní a elektrodu referenční, nebo tříelektrodové zapojení, obsahující navíc pomocnou elektrodu (např. One Touch Ultra firmy LifeScan). Další elektrody mohou být přidány za účelem detekce naplnění komůrky před zahájením vlastního měření nebo kompenzace hematokritu.

Pracovní elektroda je nejčastěji vyrobena sítotiskem uhlíkového inkoustu, tvořeného směsí uhlíkových částic a polyesterového pojiva, nebo vakuovým napařováním zlata či paladia.

Jako referenční elektroda se používá elektroda chloridostříbrná nebo inertní vodič. Chloridostříbrná elektroda se vyrábí sítotiskem inkoustu obsahujícího částice stříbra a AgCl v polyesterovém pojivu. Referenční elektroda z inertního kovu se vyrábí zpravidla ze stejného materiálu jako pracovní elektroda. Důvodem je snížení nákladů, protože obě elektrody jsou tak vyrobeny ve stejném výrobním kroku.

Elektrody vyřezávané laserem dovolují vyrobit velmi přesné rozměry povrchu [22] pro elektrochemickou detekci. Takové elektrody byly použity v několika glukometrech (např. Accu-Chek Aviva Roche a Ascensia Contour Bayer) a umožňují další miniaturizaci. TheraSense FreeStyle Abbott pracuje s tloušťkou vzorku 50 μm [22]. Miniaturizace glukometrů má ovšem své limity, protože správné dávkování velmi malého množství vzorku je obtížně kontrolovatelné, výsledek je z miniaturního displeje špatně čitelný a práce s maličkým glukometrem je nepohodlná.

2.3 Uživatelské vlastnosti, obsluha a údržba glukometrů

Uživatelé preferují u přenosných glukometrů jednoduché intuitivní ovládání, krátkou dobu analýzy, co nejmenší množství krve, možnost použití arteriální, kapi-

lární nebo žilní krve či odběr z alternativních míst, a rovněž co nejjednodušší údržbu. Tyto požadavky většina moderních glukometrů splňuje. Množství požadované krve se pohybuje od desetin do několika mikrolitrů. Analýza u většiny glukometrů trvá méně než 20 s. Údržba spočívá zpravidla pouze v očištění a dezinfekci glukometru, dobíjení baterie a aktualizaci údajů o šarži proužků, popř. kontrolních materiálů. Jedním z mála nedostatků zůstává častá absence softwaru přístroje v češtině, neboť není legislativně vyžadována, ačkoliv u osobních glukometrů by měl být software v češtině obligatorní.

Při odběru se dává přednost bříškům prstů nedominantní ruky [15], protože ostatní místa (paže, dlaň, ušní lalůček, patička) jsou citlivější na preanalytické vlivy (dieta, cvičení, stres, nemoc). Nicméně glukometry, které odebírají krev z hřbetu ruky, umožňují odběr popisovaný většinou pacientů jako bezbolestný (59,9 %) nebo podstatně méně bolestivý (31,1 %), než je odběr z prstu ruky [23]. Důsledkem takového bezbolestného odběru však může být kontaminace vzorku tkáňovým mokem.

Při obsluze glukometru pacientem se vyskytují především následující pochybení: nesprávný postup při vpichu do prstu (15 %), nevhodná aplikace vzorku (12 %), nedodržení intervalu pro měření (8 %), vstup nesprávného kódu (4 %) a chybné vložení proužku do glukometru (2 %) [24]. Dalšími subjektivními chybami jsou kontaminace pokožky glukózou či jinými sacharidy a také znečištěný glukometr (ačkoliv bylo 73 % pacientů poučeno, jak čistit glukometr, dělá to 1krát týdně pouze 18 %, ale 41 % jej nečistí ani jednou měsíčně [24]). Nedisciplinovanost pacientů, kteří si aplikují inzulín a jsou vybaveni glukometry, je vidět v tom, že jen 39 % z nich si měří hladinu glukózy denně, zatímco 29 % provádí toto měření méně než jednou měsíčně [10]. Za objektivní vlivy znehodnocující výsledek lze považovat: vliv teploty, odběr při peritoneální dialýze, kolísání koncentrace glukózy v jednotlivých místech odběru [9], těžkou dehydrataci, hypotenzi, šok, hyperosmolální stav nebo sníženou cirkulaci krve v organismu [10].

2.3.1 Vlastnosti POCT glukometrů

Glukometry pro profesionální POCT musí splňovat další technické požadavky: zajištění validity výsledků, zabezpečení dat, registraci údajů o analýze a připojení k laboratornímu a nemocničnímu informačnímu systému (LIS/NIS). To vede v konečném důsledku ke snížení rizika chyby a menší pravděpodobnosti poškození pacienta [25]. Elektronický přenos dat do LIS/NIS je nástrojem mimořádné důležitosti z hlediska redukce počtu chyb, zejména v postanalytické fázi vyšetření [26, 27]. Z toho vyplývá, že glukometry pro profesionální POCT se liší od osobních glukometrů jak hardwarovou, tak i softwarovou výbavou.

K hardwarové výbavě patří integrovaná čtečka čárového kódu pro snímání identifikace operátora, pacienta, informací o šaržích kontrolních materiálů aj. a koncová stanice sloužící pro obousměrnou komunikaci se softwarem pro správu dat a ke spojení s LIS/NIS. Koncová stanice zároveň slouží k dobíjení baterie v glukometru.

Softwarové odlišnosti glukometrů spočívají v možnosti nastavení jednoznačné identifikace operátora a pacienta, zabezpečení dat, validity výsledků atd.

Software umožňuje identifikaci operátora manuálním vstupem nebo skenováním čárového kódu. K uživatelskému jménu může být vyžadováno heslo. Operátorům lze přiřadit různou úroveň přístupových práv. Nejvyšší přístupová práva má supervizor POCT, který může některá nastavení glukometrů provádět centrálně prostřednictvím softwaru pro správu dat.

Identifikace pacienta může být vkládána manuálně, snímáním čárového kódu nebo výběrem pacienta ze seznamu elektronicky staženého do glukometru.

Lze nastavit rovněž interval provádění vnitřní kontroly kvality měření glukometru, a to s novým balením proužků, v určitém časovém intervalu nebo po určitém počtu analýz. Důležitou vlastností je možnost zamknutí glukometru, není-li provedeno plánované kontrolní měření, nebo je-li hodnota výsledku mimo definovaný rozsah. Uzamčení přístroje je možné obejít v urgentních situacích pomocí měření STATIM, ale počet analýz v tomto režimu je limitovaný.

Užitečnou vlastností softwaru je možnost vkladu komentáře k výsledku měření ve formě předem naprogramovaného nebo volného textu.

2. 3. 2 Vložení kalibračních kódů a kalibrace proužků

Jednotlivé šarže proužků se u většiny výrobců liší v citlivosti ke glukóze. Pro dosažení správných analytických výsledků je nutné zadat do glukometru ke každé šarži proužků odpovídající kalibrační kód.

Vstup kalibračního kódu může být realizován několika způsoby: manuálním zadáním (nejméně vhodné vzhledem k vysokému riziku chyby), načtením čárového kódu z krabičky či tuby obsahující proužky nebo ze samotného proužku. Další možností je vložení kódovacího proužku nebo čipu.

Kalibrace proužků výrobcem [9] spočívá v přidavku glukózy ke vzorkům krve, aby bylo dosaženo nízké, střední a vysoké koncentrace glukózy, a v následném měření vzorků jednak referenční metodou, jednak proužky. Odezva proužků ve formě proudu nebo náboje (případně reflexe) je vynášena do grafu proti referenční hodnotě glukózy a takto je získána kalibrační přímkou nebo hysterezní křivka. Směrnice a úsek na ose y kalibrační přímkou (případně hysterezní křivky) jsou použity u dané šarže proužků k výběru kódu pro glukometr pracující v kódovém režimu, nebo pro přijetí či zamítnutí šarže proužků u glukometrů pracujících bez kódů. Proužky jsou zpravidla kalibrovány na plazmu (v souladu s doporučením IFCC [28]), což znamená, že plazma je měřena na referenčním přístroji, zatímco pomocí proužků je analyzována celá krev. Takto kalibrované proužky udávají výsledek glukózy v plazmě, i když se analýza provádí s plnou krví. O diskrepanci mezi stanovením v plné krvi a plazmě se podrobněji diskutuje jinde [29, 30].

2. 4 Doporučení vhodných řešení pro POC glukometrii

Doporučení ČSKB „Správné zavádění a používání POCT“ z 17. 10. 2006 se v bodě 4 zabývá glukometrií.

Pro srovnání uvádíme doporučení pro zvýšení dovednosti při monitorování glykémie osobním glukometrem z publikace The Diabetes Educator [24]:

- Vyhodnocovat každoročně techniku měření u pacientů používajících osobní glukometr. Byla předložena směrnice navrhuje přezkoušení nových uživatelů 30 a 180 dnů po vyškolení na glukometru a po roce u dříve zaškolených uživatelů.
- Vyzvednout důsledné umytí pacientových rukou před každou analýzou glukózy v krvi.
- Zdůraznit význam čištění glukometru podle návodu výrobce, dokonce i tehdy, když se ploška pro test nezdá být zašpiněná.
- Zavést používání náležitých kontrolních roztoků, a to raději při následné návštěvě než při vstupní instruktáži.
- Zdůraznit význam měření glukózy v krvi pacientem při kontrole dat, která naměřil, a propagovat koncepci samokontroly.
- Podporovat u výrobců vývoj glukometrů, které vyžadují pouze čištění na povrchu a doporučovat technologie, které usnadňují výměnu dat mezi pacientem a zdravotnickým personálem.
- Prosazovat pokrytí potřeb diabetiků legislativně a smluvními ujednáními s plátcí (pojišťovnami).

Jedním z klíčových hledisek pro výběr glukometru je použití takového enzymu, který umožňuje správné měření s minimem interferencí. Nejpoužívanější enzymy v současných glukometrech – glukózooxidáza (GOD) a glukózadehydrogenáza s pyrrolchinolinchinonovým koenzymem (PQQ-GDH) – mají svá omezení.

PQQ-GDH reaguje kromě glukózy s řadou sacharidů, které mohou interferovat při stanovení glukózy u pacientů na peritoneální dialýze, pacientů přijímajících intravenózní výživu nebo intravenózní roztoky imunoglobulinů apod. Zvýšený parciální tlak kyslíku u kriticky nemocných, pacientů na kyslíkové terapii nebo při kardiokirurgickém výkonu může vést u glukometrů používajících GOD k falešně nižším výsledkům stanovení glukózy.

Příkladem řešení této situace je použití enzymu s vyšší substrátovou specifitou, nezávislého na kyslíku, jako jsou glukózadehydrogenáza s nikotinamidovým koenzymem (NAD-GDH) a glukózadehydrogenáza s flavinadeninukleotidovým koenzymem (FAD-GDH). Glukometry s těmito enzymy mají ve své nabídce firmy Bayer Healthcare (Siemens) a Abbott Diabetes Care. Jinou možností může být použití geneticky modifikované PQQ-GDH se zvýšenou substrátovou specifitou [14]. Tato technologie je zatím ve vývoji.

Zajímavé řešení nabízí firma Nova Biomedical. Glukometr StatStrip používá směs enzymů a patentovanou technologii Multi Well, kdy proužek má čtyři vrstvy a čtyři měrné komůrky, takže kromě měření glukózy dovoluje eliminovat chemické a elektrochemické interference, jakož i vliv hematokritu [29]. Imobilizované enzymy nereagují s ostatními sacharidy (maltóza, galaktóza, icodextrin, xylóza), které by mohly být ve vyšetřované krvi přítomné.

Elektrochemické detekce (amperometrická nebo coulometrická) se preferují z řady důvodů před reflexní fotometrií (viz část 2. 1. 2. 2).

Z konstrukčního hlediska je důležitou otázkou, zda je potřebné v režimu POCT vyšetřovat kromě glukózy i další parametry. V tomto případě je vhodným řešením analyzátor acidobazického stavu, iontů a metabolitů (elektrochemický analyzátor). Z důvodu zjednodušení obsluhy a údržby lze doporučit kazetové přístroje. Proužky používané v samostatných glukometrech se liší počtem a druhem elektrod. Spolehlivost analýzy se zvýší po připojení elektrod detekujících dostatečné naplnění proužku a/nebo umožňujících korekci na hematokrit.

Z pohledu uživatele jsou výhodné glukometry, které nevyžadují vklad kalibračního kódu s novou šarží proužků. Tento přístup snižuje riziko chyby způsobené zadáním nesprávného kódu a zjednodušuje obsluhu redukcí počtu kroků vyžadovaných pro analýzu.

Klíčovou vlastností POC analyzátorů je hardwarové a softwarové vybavení pro připojení k LIS/NIS a softwaru pro správu dat. Dalším důležitým atributem je zajištění identifikace pacienta i operátora a možnost provádění vnitřní kontroly kvality včetně uzamčení přístroje při nesplnění nastavených kritérií. Původní Kostova klasifikace chyb v POCT [25] byla modifikována Meierem [30] a Plebanim [26] – tabulka 3.

laboratorního vyšetření glykémie, referujeme o podmínkách jeho implementace, zkušenostech z rutinní praxe a možnostech jeho dalšího využití.

3. 2 Průzkum výchozího stavu

Výchozí stav zajištění glukometrie v lůžkové i ambulantní složce obou FN byl před zavedením řízené POC glukometrie přibližně shodný. Pro rychlé vyšetření u lůžka či v ordinaci měli lékaři k dispozici mnoho typů glukometrů od různých výrobců a na základě jejich požadavků k nim pak nemocniční lékárny nakupovaly příslušné diagnostické proužky a další materiály. Jednalo se vesměs o osobní glukometry, které jsou výrobci určené pro samokontrolu pacientů-diabetiků. Neexistoval jejich seznam ani dokumenty o jejich technickém stavu, respektive kontrole, údržbě a opravách. Měření bylo jen občas a nesystematicky dokumentováno prostým záznamem výsledku v chorobopisu bez dalších potřebných údajů.

Ve FN Olomouc jsme se rozhodli pomocí dotazníku získat objektivní informace o počtech a druzích těchto zařízení, zmapovat místa jejich používání a kvalifikovaně odhadnout počty vyšetření glykémie z kapilární krve, které se provádějí mimo laboratoř. Na jednotlivá pracovi-

Table 3. POCT Error Classification (Modified from [25])

Steps in POCT process	Step-by-step defects
1. Preanalytical phase a. Test ordering b. Patient/specimen identification c. Specimen collection d. Specimen evaluation	Excessive/mistimed orders Wrong patient/wrong specimen; erroneous patient/specimen information entry Inappropriate/inconsistent specimen type, volume, or application to testing surface/chamber Attributes degrading patient ID/collection quality not recognized
2. Analytical phase a. Method calibration b. Specimen/reagent interaction c. Result generation d. Result validation	Omitted, nonprotocol, or misentered calibration Patient related native interference, specimen-related nontarget influences, specimen-reagent matrix effects Results outside method's validated range Lack of quality control and/or other performance monitors
3. Postanalytical phase a. Report formatting b. Critical value reporting c. Other result reporting d. Report recording/retrieval	Absent/inappropriate units, reference intervals, machine output; mistaken human transmission/transcription Criticality not recognized, not brought to decision maker's attention, not documented for retrieval Report communication failed/delayed; lost to retrieval Lack of correlation between initially generated/finally recorded result

3 Postup při realizaci záměru

3. 1 Úvod

Ve dvou fakultních nemocnicích byly v různé době a nezávisle na sobě realizovány projekty zavádějící do praxe většího počtu klinických oddělení i ambulantní jednotný systém glukometrie v režimu vyšetření u pacienta. Glukometry byly propojeny s centrální laboratoří počítačovou sítí umožňující obousměrnou komunikaci s laboratorním a nemocničním informačním systémem. Analytická technika a použitý software spolu s příslušným algoritmem obsluhy a supervize tvoří základ tzv. řízené point-of-care glukometrie. Po několikaletém provozu hodnotíme přínos takto zajištěného mimola-

viště byl na přelomu let 2005 a 2006 rozeslán dotazník, jehož cílem bylo zjistit značky a typy dosud používaných glukometrů, jejich výrobce a dodavatele, výrobce a dodavatele diagnostických proužků, průměrné počty vyšetření glykemií za měsíc, zda, jak a kým je prováděna kontrola funkce glukometrů a jakým způsobem jsou vyšetření hrazena. Přesto, že dotazníková akce byla podpořena vrcholovým vedením FN, lze předpokládat, že ne všechna pracoviště uvedla úplný výčet používaných přístrojů. Výsledky dotazníkové akce však i s touto výhradou dobře dokumentují výše uvedenou charakteristiku výchozího stavu:

- měření glykemií v ambulancích a na odděleních se provádělo na 29 pracovištích;

- celkem bylo v provozu 113 přístrojů 15 různých typů od 4 výrobců (obr. 2, obr. 3);
- pro měření glykémie se používaly osobní glukometry určené pro self-monitoring;
- glukometrie těmito přístroji byla založena na různých reakčních a měřicích principech;
- celkový měsíční počet glykemií měřených těmito glukometry byl přibližně 10 000;
- nebyla kontrolována správnost měření a nebyla sledována návaznost měření na rutinní metodu používanou v centrální laboratoři;
- kontrola a kalibrace přístrojů, pokud byla vůbec prováděna, nebyla dokumentována;
- neexistovaly záznamy o údržbě a opravách glukometrů;
- kromě záznamu v patientské kartě neexistovala žádná dokumentace výsledku, nebylo možné zpětně zjistit kdo a kdy měření provedl;
- výsledek glykémie z kapilární krve změřené systémem POC nebylo možno odlišit od glykémie z plazmy žilní krve změřené v laboratoři;
- provedená vyšetření se nevykazovala zdravotním pojišťovnám, náklady na vyšetření byly hrazeny z provozních prostředků pracovišť.

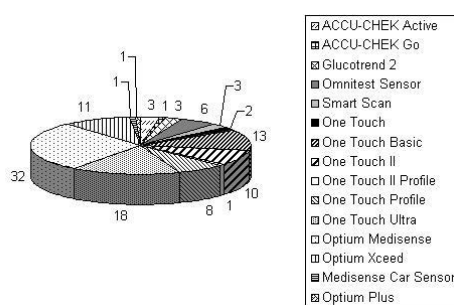


Fig. 2. Types of personal glucometers formerly used in University Hospital Olomouc

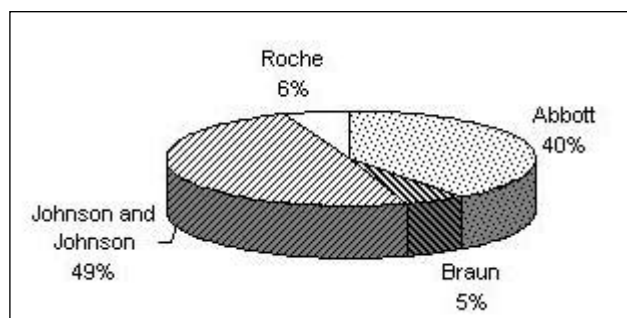


Fig. 3. Personal glucometers from Fig. 2 classified according to manufacturers

Na první pohled je zřejmé, že tato zjištění zcela odporují zásadám správné laboratorní i klinické praxe a jsou v příkrém rozporu s výše zmíněnými pravidly pro POCT, respektive VUP (kap. 1), jak je uvádějí mezinárodní normy, doporučení a další dokumenty.

3. 3 Projekt řízené POC-glukometrie

Na základě skutečností shrnutých v předchozí části vznikl návrh řešení v podobě tzv. řízené POC-glukometrie. Centrální laboratoře, respektive týmy POC obou

velkých fakultních nemocnic formulovaly základní odborná, provozně organizační a ekonomická pravidla pro řízenou POC-glukometrii. Byly vytvořeny projekty POCT s cílem:

1. Sjednotit způsoby stanovení glykémie z kapilární krve, tj. zavést elektro-chemickou metodu jako prioritní způsob měření.
2. Zavést pravidelnou a systematickou interní a externí kontrolu glukometrů pod supervizí centrální laboratoře.
3. Zajistit úplnou dokumentaci a archivaci výsledků v návaznosti na LIS a NIS.
4. Řešit ekonomiku POC-glukometrie zavedením jednotné technologie s jedním typem spotřebního materiálu a maximálním podchycením vykazování výkonů 01441 zdravotním pojišťovnám.

Uvedené body byly základem pro formulaci zadání výběrového řízení a ve spolupráci s diabetology byla s nimi seznámena i široká odborná veřejnost fakultních nemocnic. Tyto kroky provedla VFN v Praze v r. 2004, zatímco FN Olomouc až v r. 2006.

V případě FNOL výběrovému řízení ještě předcházela „Zpráva o používání POC technologií“ pro potřeby ředitele FN a dokument „Zdůvodnění“ projektu řízené POC glukometrie pro potřeby náměstkyně pro léčebnou péči. Následně svolalo vedení FNOL schůzku představitelů hlavních zainteresovaných pracovišť na téma „Sjednocení přístrojové techniky pro používání glukometrů v režimu POC“ a po ní bylo vypsáno příslušné výběrové řízení na dodávku systému glukometr-proužek. Výsledky dotazníkové akce byly také předmětem veřejné diskuse na regionálním pracovním dnu ČSKB ČLS JEP „Aktuální otázky laboratorní diagnostiky a sledování léčby diabetu“, který se konal v Olomouci v říjnu 2006 [31].

3. 4 Dodávka a instalace techniky

V obou FN zvítězila ve výběrových řízeních firma Roche Diagnostics, s. r. o., se systémem AccuChek Inform, doplněným v případě FNOL současně o řídicí software Cobas IT. Do VFN byl původně dodán software DataCare, který byl v roce 2008 nahrazen softwarem Cobas IT 1000. Kromě toho v letech 2006 až 2007 byly postupně nahrazeny původní servery DELL (400 MHz Pentium, 32 MB flash IDE disk, 120 MB RAM) modernějšími servery MOXA. V obou případech se jedná o servery, které zprostředkovávají komunikaci mezi glukometrem (sériový port) a nemocniční počítačovou sítí, jejímž prostřednictvím jsou data přenášena do systému Cobas IT 1000, odkud se dostávají do LIS a NIS.

Ve VFN se dodávka, distribuce a instalace glukometrů realizovala takto:

- a) Po skončení výběrového řízení byl vedením VFN určen seznam pracovišť, kde budou glukometry umístěny a ustanoven správce systému glukometrů pro celou nemocnici. V průběhu roku 2005 bylo připojeno 53 glukometrů prostřednictvím serverů Dell do počítačové sítě VFN. Těmto serverům byly ve spolupráci s odborem informatiky přiřazeny statické IP adresy a současně probíhalo školení správce i jed-

notlivých uživatelů. Při postupném zapojování glukometrů probíhal i zkušební provoz. Byl instalován program pro správu systému a jeho dat „Data Care POC“ a zprovozněna komunikace s LIS Stapro.

- b) Byl vytvořen dokument PP-VFN-009 Správa glukometrů ve VFN. Následně v letech 2006–2007 byly postupně servery Dell nahrazeny servery Moxa, které na rozdíl od předešlých používají dynamické IP adresy.
- c) V roce 2008 byl program pro správu systému a jeho dat Data Care POC nahrazen programem „Cobas IT 1000“ a zprovozněna jeho komunikace s programem OpenLIMS Stapro. V roce 2009 je v systému zapojeno celkem 73 glukometrů.
- d) Ke každému glukometru je správcem vedena listinná dokumentace – servis, poruchy, externí kontroly, uživatelé.

Pokud se týká vykazování glukózy stanovené glukometrem zdravotním pojišťovně, ve VFN se vyazuje pouze glukóza stanovená v ambulanci (kód 81439) a glukóza statim (kód 81155). Všechna ostatní stanovení se samostatně nevykazují a náklady na ně jsou zahrnuty do nákladů na ošetrovací den. Ekonomicky je tedy stanovení glukózy POC-glukometrem oproti laboratornímu stanovení nevýhodné.

Ve FNOL byla realizace projektu rozložena do 4 etap. V 1. etapě byl na základě požadavků navržen a vedením FN odsouhlasen seznam klinik a oddělení, na kterých budou glukometry umístěny. Celkový počet požadavků na instalaci glukometrů byl 64 přístroje. Po uspořádání informativního semináře pro sestry a ostatní uživatele POC glukometrů byly osloveny vrchní a staniční sestry, aby určily lokality, v nichž budou glukometry trvale umístěny. To souviselo s potřebou zřídit mnohde nové elektrické zásuvky a v součinnosti s Odborem informatiky vytvořit přípojná místa počítačové sítě. Tato etapa se pro velký počet připojovaných glukometrů zčásti prolínala s dalšími dvěma fázemi projektu.

Ve 2. etapě byl instalován server Cobas IT 1000, který tvoří most mezi POC glukometry a nemocničním/laboratorním informačním systémem (NIS Medea, respektive OpenLims, Stapro). Na základě informativních schůzek zástupců OKB s diabetology, představiteli Odboru informatiky a pracovníky výrobce-dodavatele byly vybrány 2 kliniky pro zkušební provoz, a to II. interní klinika a její Diabetologická ambulance a Jednotka intenzivní péče chirurgických oborů. Po proškolení supervizorů z OKB na SW Cobas IT začala probíhat školení prvních uživatelů. V srpnu 2007 bylo instalováno prvních 7 glukometrů a jejich zkušební provoz trval dva měsíce.

Třetí etapa byla zahájena počátkem října 2007 doškolením všech uživatelů a průběžnou instalací dalších glukometrů do celkového počtu 64. Během dvou týdnů byla tato fáze ukončena a všech 64 přístrojů mělo své místo na 22 klinických pracovištích a pracovalo on-line, tedy se zpětnou vazbou na Cobas IT. Odborem zdra-

votních pojišťoven FN bylo neúspěšně požádáno o nasmalování kódu 01441 pro ta pracoviště nemocnice, která tento výkon neměla v pasportu.

Ve 4. etapě byly realizovány zbývající kroky projektu. Všem uživatelům byly dodány čárové kódy s jejich osobním číslem sloužící pro zadání ID operátora a v OKB byla zřízena nová telefonní linka pro potřeby komunikace s uživateli glukometrů. V NIS byl zajištěn tisk patientských čárových kódů pro usnadnění práce s ID ve formě rodného čísla pacienta. Glukometry byly zavedeny do inventářů oddělení. Později proběhla též synchronizace registru LIS/NIS a příprava na export dat z Cobas IT.

Použité zkratky:

ABS	– acidobazický stav
CRP	– C-reaktivní protein
CZEDMA	– Česká asociace výrobců prostředků zdravotnické techniky <i>in vitro</i>
ČSKB	– Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP
DGKL	– Deutsche vereinte Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Německá sjednocená společnost pro klinickou chemii a laboratorní medicínu)
EBM	– evidence based medicine (medicína založená na důkazech)
FN	– fakultní nemocnice
FNOL	– Fakultní nemocnice Olomouc
GDH	– glukózadehydrogenáza (v této publikaci)
GOD	– glukózaoxidáza
HK	– hexokináza
ID/GC/MS	– isotope dilution/gas chromatography/mass spectrometry (izotopové zředování/plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie)
INR	– international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr)
IVD	– in vitro diagnostika
LIS	– laboratorní informační systém
MPZ	– mezilaboratorní porovnávání zkoušek (externí kontrola kvality, EHK, EQA)
NACB	– National Academy of Clinical Biochemistry (Národní akademie pro klinickou biochemii v USA)
NIS	– nemocniční informační systém
NIST	– National Institute for Standards and Technology v USA (nyní CLSI – Clinical Laboratory Standards Institute, Ústav pro klinické laboratorní standardy v USA)
PAP	– 4-aminoantipyrin
POC	– ve složených výrazech značí point-of-care (v místech péče)
POCT	– point-of-care testing
POD	– peroxidáza
PQQ	– pyrrolchinolinchinon
RL	– Referenční laboratoř MZ ČR pro klinickou biochemii (v této publikaci)
SW	– software
TAT	– turn around time (doba odezvy)
VFN	– Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
VUP	– vyšetření u pacienta
ZZ	– zdravotnické zařízení

Literatura

1. ČSN EN ISO 22870:2006. Vyšetření u pacienta (VUP) – Požadavky na kvalitu a způsobilost.
2. ČSN EN ISO 15189:2007. Zdravotnické laboratoře – Zvláštní požadavky na kvalitu a způsobilost.
3. **Nichols, J. H., Christenson, R. H., Clarke, W. et al.** Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry Practice Guideline: Evidence-based practice for point-of-care testing. *Clin. Chim. Acta*, 2007, 379, p. 14–28.
4. Doporučení ČSKB ČLS JEP „Správné zavádění a používání POCT“. 17.10.2006. Dostupné na: www.cskb.cz.
5. Nařízení vlády ČR č. 453/2004 Sb. ze dne 4. července 2004, kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro. (Převod Directive 98/79/EC „In vitro diagnostic medical devices“ do národní legislativy).
6. **Winter, W. E.** *Point-of-care testing of diabetes mellitus*. In: Nichols, J. H. *Point-of-care testing. Performance improvement and evidence-based outcomes*. Marcel Dekker, Inc.: New York, Basel, 2003, p. 235–292. ISBN 0-8247-0868-7.
7. **Nichols, J. H.** *Point-of-care testing. Performance improvement and evidence-based outcomes*. Marcel Dekker, Inc.: New York, Basel, 2003. ISBN 0-8247-0868-7.
8. **Nichols, J. H.** *NACB Laboratory medicine guidelines. Evidence-based practice for point-of-care testing*. AACC Press, 2007. Dostupné na WWW: www.nacb.org.
9. **Heller, A., Feldman, B.** Electrochemical glucose sensors and their applications in diabetes management. *Chemical Reviews*, 2008, 108, p. 2482–2505.
10. **Kondepati, V. R., Heise, H. M.** Recent progress in analytical instrumentation for glycemic control in diabetic and critically ill patients. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2007, 388, p. 545–563.
11. **Silber, A., Bräuchle, C., Hampp, N.** Electrocatalytic oxidation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) at thick-film gold electrodes. *Journal Electroanalytical Chemistry*, 1995, 390, p. 83–89.
12. **Boguslavsky, L. I., Geng, L., Kovalev, I. P. et al.** Amperometric thin film biosensors based on glucose dehydrogenase and toluidine blue O as catalyst for NADH electrooxidation. *Biosensor & Bioelectronics*, 1995, 10, p. 693–704.
13. **Tsujimura, S., Kojima, S., Kano, K. et al.** Novel FAD-dependent glucose dehydrogenase for a dioxygen-insensitive glucose biosensor. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2006, 70, p. 654–659.
14. **Hönes, J., Müller, P., Surridge, N.** The technology behind glucose meters: Test Strips. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2008, 10, S10–S26.
15. Úplný seznam běžných interferujících látek. Dostupný na: <http://www.fxol.org/aaccweb>
16. **Rao, L. V., Jakubiak, F., Sidwell, J. S., Winkelman, J. W., Snyder, M. L.** Accuracy evaluation of a new glucometer with automated hematocrit measurement and correction. *Clinica Chimica Acta*, 2005, 356, p. 178–183.
17. **Montagnana, M., Caputo, M., Giavarina, D., Lippi, G.** Overview on self-monitoring of blood glucose. *Clinica Chimica Acta*, 2009, 402, p. 7–13.
18. **Tang, Z., Louie, R. F., Lee, J. H., Lee, D. M., Miller, E. E., Kost, G. J.** Oxygen effects on glucose meter measurements with glucose dehydrogenase – and oxidase-based test strips for point-of-care testing. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 1062–1070.
19. **Cartier, L. J., Leclerc, P., Poulio, M., Nadeau, L., Turcotte, G., Fruteau-de-Laclos, B.** Toxic levels of acetaminophen produce a major positive interference on Glucometer Elite and Accu-chek Advantage glucose meters. *Clinical Chemistry*, 1998, 44, p. 893–894.
20. Seznam glukometrů používaných v dané zemi. Dostupné na: <http://www.glucosafety.com/>
21. **Mansouri, S.** Application of miniaturized sensors in clinical and laboratory setting for measuring blood analytes including glucose and lactate. *Annales de Biologie Clinique*, 2003, 61, p. 193–198.
22. **Bhullar, R. S., Diebold, E. R., Hill, B. S., Surridge, N. A., Walling, D. P.** Method of making a biosensors. *US Patent*, 2006, 7, 073, 246.
23. **Fineberg, S. E., Bergenstal, R. M., Bernstein, R. M., Laffel, L. M., Schwartz, S. L.** Use of an automated device for alternative site blood glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2001, 24, p. 1217–1220.
24. **Bergenstal, R., Pearson, J., Cembrowski, G. S., Bina, D., Davidson, J., List, S.** Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: Proposed guidelines to improve accuracy. *The Diabetes Educator*, 2000, 26, p. 981–989
25. **Kost, G. J.** Preventing medical errors in Point-of-Care Testing. *Archives of pathology and laboratory medicine*, 2001, 125, p. 1307–1315.
26. **Plebani, M.** Does POCT reduce the risk of error in laboratory testing? *Clinica Chimica Acta*, 2009, 404, p. 59–64.
27. **Carraro, P., Plebani, M.** Post-analytical errors with portable glucose meters in the hospital setting. *Clinica Chimica Acta*, 2009, 404, p. 65–67.
28. **D’Orazio, P., Burnett, R. W., Fogh-Andersen, N. et al.** Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2006, 44, p. 1486–1490.
29. **Havelková, E., Dušková, D., Jabor, A., Franeková, J., Komínková, M.** Testování glukometrů a jejich porovnání. *FONS 2008*, 18, 1, s. 36–45.
30. **Meier, F. A.** Point-of Care Testing Error. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2005, 129, p. 1262–1267.
31. **Zápečová, M.** Projekt POC glukometrie ve FN Olomouc. *FONS, inf. bulletin*, 2008, 18, 3, s. 8–11.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620807.

Do redakce došlo 9. 3. 2010.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.
OKB Fakultní nemocnice
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: petr.schneiderka@fnol.cz