

© Коллектив авторов, 2008

В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов

ПОМПОВАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий», Москва

Авторы приводят данные литературы и анализируют результаты собственных наблюдений лечения больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) с помощью непрерывного подкожного введения инсулина посредством инсулиновой помпы с использованием аналогов инсулина ультракороткого действия (Лизпро, Аспарт). Помповая инсулиноterapia (ПИТ) применяется в России с 2004 г., в настоящее время ее используют более 1200 больных СД1, из них 98 пациентов в возрасте от 2,5 до 38 лет и длительностью СД1 от 0,5 до 24 лет наблюдаются в Институте детской эндокринологии ЭНЦ РАМН. Авторами проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности ПИТ препаратами Лизпро (16 больных в возрасте 5–22 года с длительностью СД1 0,5–17 лет) и Аспарт (19 пациентов в возрасте 6–22 года с длительностью СД1 0,1–16 лет). Показана высокая эффективность ПИТ по результатам динамического контроля за уровнем гликированного гемоглобина как основного показателя компенсации углеводного обмена. Обсуждаются преимущества ПИТ, проанализированы причины развития кетоацидоза. На фоне ПИТ отсутствовали тяжелые гипогликемии, при физических нагрузках снизилась частота гипогликемических состояний. У 2 больных в местах введения катетера наблюдалась реакция кожи в виде небольшой гиперемии, исчезавшей спустя несколько часов после смены места введения. В настоящее время единого подхода к лечению, идеального для каждого больного СД1, не существует. Доступность многих терапевтических подходов позволяет диабетологам выбрать оптимальный метод лечения для каждого пациента.

Authors present literature data and results of proper study and discuss the treatment of patients with diabetes mellitus type I (DM1) by method of continuous subcutaneous insulin injection (insulin pump) with usage of insulin ultra-short analogs (Lyspro, Aspart). Pump insulin therapy (PUT) is used in Russia since 2004, and today it is used more than in 1200 patients with DM1. 98 patients aged 2,5–38 years with DM duration 0,5–24 years are under observation of Institute of Pediatric Endocrinology (Moscow). Authors performed comparative study of PIT safety and efficacy with usage of insulin Lyspro (16 patients aged 5–22 years with DM duration 0,5–17 years) and Aspart (19 patients aged 6–22 years with DM duration 0,1–16 years). The study showed high efficacy of PIT according to results of dynamic control of glycated hemoglobin, level as main parameter characterized glucose metabolism compensation. Authors discuss origins of cetoacidosis development. Patients treated by PIT had not severe hypoglycemia, frequency of hypoglycemia during physical exercises reduced. 2 patients developed local skin reaction in place of catheterization (hyperemia, which was over a few hours after change of place of catheterization). Today where is now common approach to DM therapy, ideal for every patient. Accessibility of many therapeutic approaches permits to choose optimal method for every patient with DM.

Лечение сахарного диабета (СД) с помощью непрерывного подкожного введения инсулина (Continuous subcutaneous insulin infusion – CSII) посредством инсулиновой помпы (ИП), начатое в 80-х годах XX века, получило новый импульс с появлением аналогов инсулина ультракороткого действия (первым из которых был препарат Лизпро), чей фармакодинамический профиль действия оказался близким к внутривенному введению инсулина.

К настоящему времени в США на помповой инсулинотерапии (ПИТ) находятся более 200 тыс. пациентов, в Германии – более 35 тыс., в Польше – более 10 тыс. В России ПИТ используется с 2004 г.: на текущий момент ее применяют более 1200 чело-

век. 98 пациентов с СД типа 1 (СД1) в возрасте от 2,5 до 38 лет и длительностью заболевания от 0,5 до 24 лет, использующих ИП, наблюдаются в Институте детской эндокринологии ЭНЦ РАМН [1].

Уже первые результаты, полученные у взрослых, показали независимое от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) улучшение метаболического контроля СД (рис. 1).

Первое значительное исследование эффективности и безопасности ИП у детей с СД1 (Weinzimer et al.) было поддержано Национальным институтом здоровья (НИИ) Великобритании и называлось ABC (Adolescents Benefit from Control – преимущества контроля для подростков). В это исследование

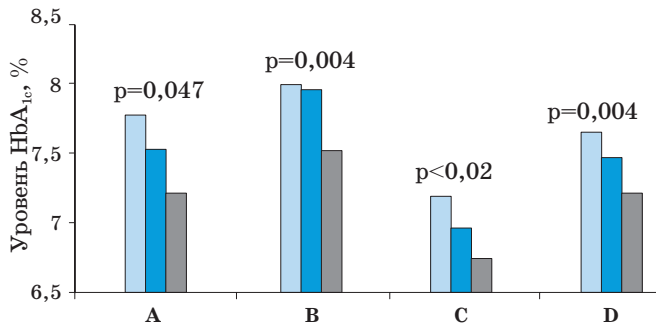


Рис. 1. Динамика HbA_{1c} на фоне ПИТ взрослых пациентов после перевода на инсулин Хумалог.

■ – исходный уровень, ■ – простой инсулин человека, ■ – Хумалог.

A – Johansson U.B. et al. Diabetes Metab. 2000; 26:192–196. B – Zinman B. et al. Diabetes. 1997; 46: 440–443. C – Renner R. et al. Diabetes Care. 1999; 22: 784–788. D – Raskin P. et al. J. of Diabetes & its Complications. 2001; 15: 295–300.

было включено 75 больных, исходно находившихся на двух ежедневных инъекциях инсулина. Всем пациентам, включенным в исследование, было предложено самим выбрать режим интенсифицированной инсулинотерапии: 25 пациентов выбрали ПИТ и 50 – мультидозовые инъекции инсулина (МДИ) с помощью шприц-ручек, т.е. от 3 и более ежедневных инъекций двух видов инсулина – короткого и пролонгированного действия. Как получающие ПИТ, так и МДИ, пациенты в первые 6 месяцев исследования демонстрировали улучшение метаболического контроля. Однако этот уровень компенсации углеводного обмена было более сложно удержать на МДИ-терапии – средний уровень HbA_{1c} по сравнению с пациентами, получающими ПИТ, был выше – 8,3% против 7,5% через 12 месяцев от начала исследования. Наиболее значимыми явились данные о более низком при использовании ИП уровне тяжелых гипогликемий (на 50% меньше при ПИТ по сравнению с МДИ-терапией), при этом уровень HbA_{1c} у больных, получавших ПИТ, также был ниже. Психосоциальное самочувствие в целом улучшилось в обеих группах подростков. Однако пациенты на ПИТ ощущали, что им было легче осуществлять метаболический контроль СД. По этим результатам сравнения с МДИ-терапией было заключено, что ПИТ может обеспечить более безопасное и более легкое достижение целей интенсивной терапии у подростков с СД1.

Основываясь на успехах АВС, началось более интенсивное использование ПИТ многопрофильными врачебными командами Педиатрического Диабетического Центра. На сегодняшний день количество пациентов, использующих ПИТ, быстро растет, и все они используют аналоги инсулина ультракороткого действия. В литературе описаны клинические результаты группы первых пациентов (161 человек в возрасте от 18 мес до 18 лет) Пе-

диатрического Диабетического Центра, начавших ПИТ с использованием инсулина Лизпро [2]. В исследовании были собраны проспективные (с 1997 г.) клинические данные (стандартизированные опросники перед и после начала применения ПИТ) пациентов с СД1, которые получали ПИТ не менее 1 года. Для этой цели была разработана отдельная база данных. Из 161 ребенка, включенного в исследование, 26 детей были дошкольного возраста (<7 лет), 76 – школьного возраста (7–11 лет) и 59 – подросткового (12–18 лет). Перед началом ПИТ средний уровень HbA_{1c} составлял у дошкольников 7,1%, у школьников – 7,8% и 8,1% – у подростков. После 12 месяцев ПИТ во всех трех возрастных группах было отмечено статистически достоверное снижение среднего уровня HbA_{1c} на 0,6–0,7%. Этот уровень HbA_{1c} сохранялся и на заключительном визите – через 32±9 мес после начала ПИТ (рис. 2).

Улучшенный контроль СД при использовании ПИТ был достигнут без увеличения суточной дозы инсулина и ассоциирован со снижением (на 32%) частоты эпизодов тяжелой гипогликемии. Наибольшее снижение частоты случаев тяжелых гипогликемий отмечалось в группе дошкольников. На основании этих данных было сделано заключение, что ПИТ – эффективная альтернатива инъекционной терапии и что ПИТ может использоваться для безопасного снижения уровня HbA_{1c} даже у самых маленьких пациентов.

Число детей и подростков, использующих ПИТ в Диабетической Клинике, продолжает расти. 54,7% пациентов (т.е. 512 из 936 детей) используют ПИТ с хорошими результатами. Последний уровень HbA_{1c} у пациентов на ПИТ составлял 7,3±1,2% (среднее±SD), в то время как у пациентов, получающих инъекционную терапию, он был равен 7,8±1,6%. По данным Педиатрического Диабетического Центра, более 95% детей, у которых была начата ПИТ, остались на ней после заключительного визита в клинику.

Maniatis et al. из Центра Барбары Дэвис в Денвере докладывали о своем клиническом опыте ис-

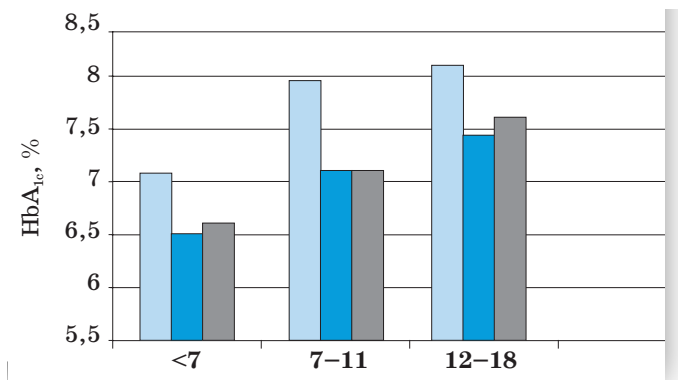


Рис. 2. Уровень HbA_{1c} перед, в течение и при завершении ПИТ [2].

■ – до ПИТ, ■ – через 12 мес ПИТ, ■ – завершение ПИТ.

пользования ПИТ у детей и подростков с СД1, использующих инсулин Лизпро в качестве базально-болюсной терапии [3]. Данные о 56 пациентах были собраны в течение регулярно регистрируемых визитов, проводившихся с той же частотой, что для группы пациентов, не получающих ПИТ. Было отмечено статистически недостоверное снижение уровня HbA_{1c} с 8,5% до 8,3% до начала и в процессе проведения ПИТ. Однако число тяжелых гипогликемий на 100 пациентов в год до и после начала ПИТ снизилось с 12,3 до 9,5 случаев, также у статистически значимого процента пациентов отмечалось снижение частоты более легких гипогликемий.

При этом даже у пациентов с хорошим метаболическим контролем СД не отмечалось клинически значимого увеличения индекса массы тела.

Аналогично этим данным Plotnick и соавт. сообщали о незначительном снижении уровня HbA_{1c} и резком снижении частоты гипогликемических эпизодов у 95 молодых людей, у которых ПИТ с применением инсулина Лизпро была начата в Университете Джона Хопкинса [4]. Снижение риска тяжелых гипогликемических эпизодов также было одним из основных преимуществ ПИТ более чем у 100 детей и подростков, которые получали эту терапию в Университете Западной Австралии [5]. Группа из Университета Колорадо также продемонстрировала некоторые преимущества особенностей альтернативного болюсного введения инсулина, который используется в последнем поколении ИП. В данном исследовании также использовался инсулин Лизпро. «Двойная волна» – разновидность болюсного введения инсулина – обеспечивает более эффективный контроль постпрандиальных колебаний гликемии после приема жирной и высокоуглеводистой пищи, чем стандартная болюсная доза, введенная до или после еды [6].

Kaufman et al. представили результаты использования ИП только в ночное время у детей мо-

ложе 10 лет [7]. Отправной точкой этого исследования явилось то, что дети в возрасте 7–10 лет не могли использовать ИП в школе, если там отсутствовали медсестры, но могли бы использовать ее в домашних условиях под контролем родителей. 10 детей с СД1 были рандомизированы и включены в исследование с перекрестным дизайном – 6 недель лечения обоими способами введения инсулина (при ПИТ применялся инсулин Лизпро в ночное время в сочетании с инъекциями инсулина в течение дня против только инъекционной терапии – инсулин Лизпро и инсулин Хумулин НПХ). При сравнении лучший метаболический контроль отмечался при использовании ПИТ. Было сделано заключение, что детям, которые неспособны самостоятельно управлять ИП, может быть рекомендовано использование ПИТ только в ночное время.

Конечно, существуют альтернативные пути, такие как организация и обучение обращению с ИП школьного персонала и работников здравоохранения, в то время когда родители и близкие ребенка недоступны. По опыту Weinzimer et al., родители маленьких детей с СД1 всегда могут быть доступны по мобильному телефону или пейджеру.

В дальнейшем в Педиатрическом Диабетическом Центре были изучены результаты наблюдения 65 детей, у которых в возрасте младше 7 лет была начата ПИТ с использованием инсулина Лизпро [8]. Уровень HbA_{1c} снизился с $7,4 \pm 1,0\%$ до $7,0 \pm 1,0\%$ в первый год ПИТ и сохранялся более 48 мес. Снижение частоты тяжелых гипогликемий более чем на 50% является очень важным аспектом применения ПИТ у детей данной возрастной группы. Одинаковое улучшение углеводного обмена было достигнуто у детей как с работающими, так и с неработающими родителями. Родители самых маленьких детей отмечали, что ПИТ улучшает качество жизни и уменьшает страх оказаться в «рабстве» у контроля за СД [9].

Сравнение результатов применения инсулинов Лизпро и Аспарт при использовании ИП у больных СД1

В отделении СД Института детской эндокринологии ЭНЦ РАМН проводилось сравнительное исследование эффективности и безопасности аналогов инсулина ультракороткого действия Лизпро и Аспарт при использовании их в ИП. В исследовании вошли 35 пациентов. В группу, использующую инсулин Лизпро, было включено 16 человек, в группу, использующую инсулин Аспарт, – 19 человек. В группу «Лизпро» вошли пациенты в возрасте от 5 до 22 лет (средний возраст $14,6 \pm 5,09$ лет) с длительностью СД от 0,5 до 17 лет (в среднем $6,37 \pm 4,54$ лет). В группу «Аспарт» вошли пациенты в возрасте от 6 до 22 лет (средний возраст $13,2 \pm 2,09$ лет) с длительностью СД от 0,1 до 16 лет (в среднем $5,89 \pm 4,63$ лет). В группе «Лизпро» уровень HbA_{1c} исходно составлял от 6,1 до 14,7% (в

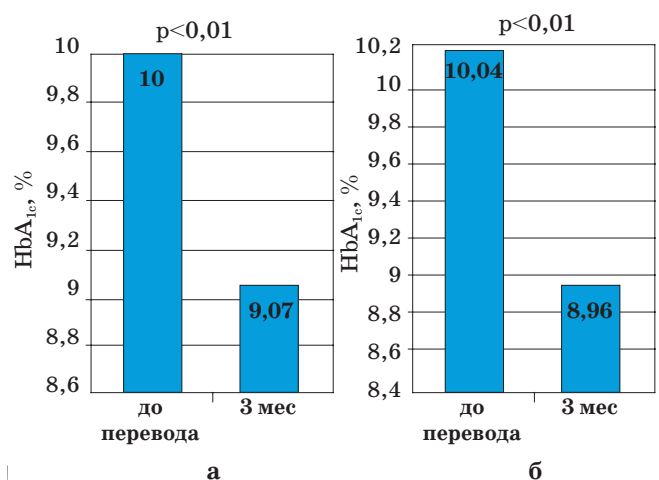


Рис. 3. Динамика HbA_{1c} у пациентов, использующих в ИП препараты Лизпро (а) и Аспарт (б).

среднем $10,0 \pm 2,59\%$), в группе «Аспарт» – от 7,1 до 13,6% (в среднем $10,4 \pm 1,89\%$). Все пациенты до исследования находились на интенсифицированной инсулинотерапии и получали аналоги инсулина ультракороткого действия перед основными приемами пищи и пролонгированный инсулин – Гларгин или Хумулин НПХ – один или два раза в сутки. Перед началом исследования пациентам по стандартной методике были рассчитаны базальный и болюсный режимы введения инсулина; все они проходили индивидуальное обучение работе с ИП, в среднем занимавшее около 3 дней.

Коррекция дозы инсулина проводилась по результатам гликемического профиля. Через 3 месяца проводилось контрольное исследование HbA_{1c} . В группе «Лизпро» уровень HbA_{1c} составил $9,07 \pm 2,39\%$ и за 3 месяца снизился в среднем на 0,93% ($p < 0,01$). В группе «Аспарт» уровень HbA_{1c} составил $8,96 \pm 1,25\%$ и снизился на 1,08% ($p < 0,01$) (рис. 3).

Ни у одного из пациентов при использовании ИП не отмечалось тяжелых гипогликемий. При физических нагрузках также отмечалось снижение частоты гипогликемических состояний благодаря снижению базисной дозы инсулина на время занятий спортом или другой нагрузки.

Реакция кожи в местах введения катетера наблюдалась у 2 больных (один – на инсулине Аспарт, один – на инсулине Лизпро) в виде небольшой гиперемии, исчезающей спустя несколько часов после смены места введения.

Таким образом, был сделан вывод о том, что при использовании ИП наблюдается выраженное снижение HbA_{1c} , т.е. удается более эффективно компенсировать СД1.

В целом Институтом детской эндокринологии ЭНЦ РАМН накоплен 4-летний опыт клинического использования ИП. За это время на ПИТ переведено 98 пациентов с СД1 в возрасте от 2,5 до 38

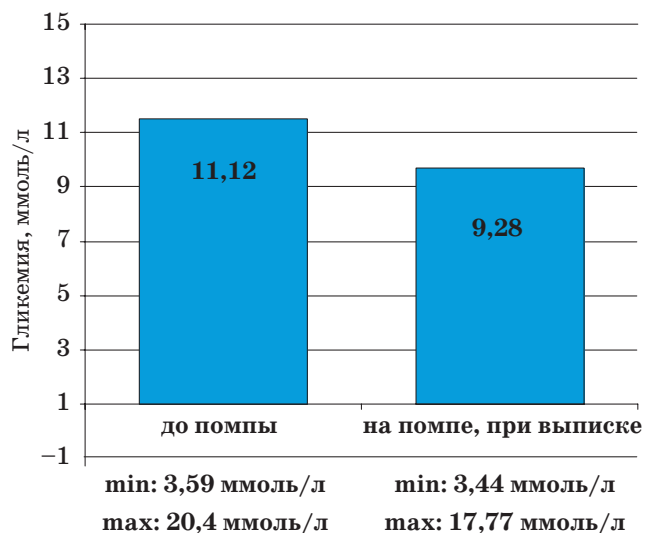


Рис. 4. Динамика среднесуточной гликемии на фоне ПИТ.

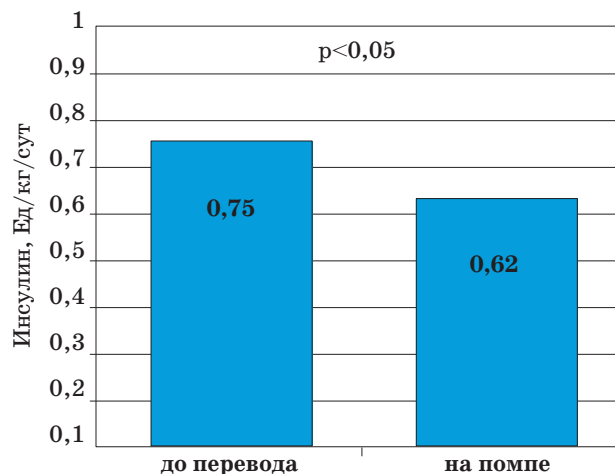


Рис. 5. Динамика суточной дозы инсулина после перевода на ИП.

Частота изменения режимов базисной дозы инсулина в течение суток: 3–6 раз ($4,5 \pm 1,2$).

лет и длительностью СД от 0,5 до 24 лет. Уровень HbA_{1c} этих пациентов исходно составлял от 5,6 до 14,7% (в среднем $9,24 \pm 2,09\%$). Все пациенты проходили индивидуальное обучение по управлению ИП, исходно 3 дня и затем дополнительные занятия, направленные на углубление и совершенствование знаний и навыков работы.

Контрольное исследование HbA_{1c} у пациентов проводилось через 3, 6, 12, 24, 36 и 48 месяцев после перевода на ПИТ. Уровень HbA_{1c} через 3 мес снизился до $8,53 \pm 1,35\%$ ($n=40$), через 6 мес был $8,92 \pm 2,38\%$ ($n=36$), через 12 мес – $8,83 \pm 1,29\%$ ($n=28$), через 24 мес – $9,32 \pm 1,22\%$ ($n=18$), через 36 мес – $8,91 \pm 1,2\%$ ($n=12$), через 48 мес – $8,93 \pm 1,35\%$ ($n=5$). Таким образом, уже за первые 3 мес наблюдались снижение уровня HbA_{1c} на 0,7% от исходного и сохраняющаяся дальнейшая тенденция к его снижению.

Среднесуточная гликемия до начала ПИТ составляла $11,12 \pm 1,83$ ммоль/л ($n=17$) с колебаниями гликемии: минимальная – 3,59 ммоль/л, максимальная – 20,4 ммоль/л. После начала ПИТ и подбора режимов введения инсулина среднесуточная гликемия составляла 9,28 ммоль/л ($p < 0,05$) с колебаниями гликемии: минимальная – 3,44 ммоль/л, максимальная – 17,77 ммоль/л (рис. 4). Таким образом, было доказано, что при использовании ИП происходит не только снижение средних уровней гликемии и HbA_{1c} , но и амплитуды гликемических колебаний, что особенно важно для предотвращения развития сосудистых осложнений.

У большинства пациентов суточная доза инсулина после перевода на ИП уменьшилась. При этом базисная доза инсулина (количество единиц инсулина в час) после завершения коррекции режимов введения изменялась в течение суток 3–6 раз ($4,5 \pm 1,2$) (рис. 5). У большинства пациентов базисная доза инсулина в ночные часы была больше в среднем на 0,3 Ед/ч. Однако у маленьких па-

циентов (младше 6–7 лет) отмечалась обратная картина: минимум потребности в инсулине в ночные часы и возрастающая потребность днем.

Ни у одного из пациентов не отмечалось тяжелых гипогликемий при использовании ИП. При физических нагрузках также отмечалось снижение частоты гипогликемических состояний на фоне снижения базисной дозы инсулина на время занятий спортом или другой нагрузки.

Кожная реакция в местах введения катетера в виде небольшой гиперемии, исчезавшей спустя несколько часов после смены места введения, наблюдалась у 6 больных. Воспалительных изменений кожи и подкожной клетчатки в местах введения катетера не отмечалось. Среди неоспоримых преимуществ ИП все пациенты выделяли следующие:

- отсутствие ежедневных многократных инъекций инсулина;
- более ровная гликемия в ночное время с уменьшением риска ночных гипогликемий;
- большая гибкость режима дня и улучшение качества жизни;
- удобство при физических нагрузках.

Перевод на ИП больных с тяжелым, лабильно протекающим СД требовал более длительного подбора дозы.

За 4 года наблюдений кетоацидоз выявлен в следующих случаях: некомплаентность пациента, с грубым нарушением диеты, без соответствующей коррекции дозы инсулина у одного больного; у 5 – небрежность обращения (выпадение катетера); у 3 – техническая неисправность ИП и у 7 – тромбирование катетера.

Безопасность и эффективность ПИТ у детей и подростков: рандомизационные клинические исследования

При взгляде на увеличивающееся в последнее время использование ПИТ у детей следует отметить, что рандомизационные исследования, сравнивающие ПИТ и МДИ, относительно редки. Первое ран-

домизационное исследование, сравнивающее два типа терапии, было проведено у пациентов с впервые выявленным СД. Хотя β -клеточная функция этих детей практически отсутствовала, уровень HbA_{1c} был значительно ниже в группе ПИТ [10].

Weintrob et al. использовали рандомизационный перекрестный дизайн для сравнения ПИТ (использовался инсулин Лизпро) с 4-разовым ежедневным режимом введения инсулина (использовались инсулины Регуляр и Хумулин НПХ) [11]. В исследование по применению обоих видов лечения (каждый – в течение 3,5 мес) были включены 23 ребенка в возрасте 9–13 лет. Изменения уровня HbA_{1c} были одинаковыми при обоих видах лечения; также для каждого вида терапии отмечался низкий процент побочных эффектов. Однако на фоне ПИТ по сравнению с МДИ пациенты отмечали большую удовлетворенность лечением, и по завершении исследования дальнейшее использование ПИТ выбрали 16 из 23 пациентов.

В работе Lepore et al. проводилось исследование фармакокинетики и фармакодинамики аналога инсулина безпикового действия, инсулина Хумулин НПХ, ультраленте и использовавшегося в ПИТ инсулина Лизпро [11]. По результатам этого исследования наименьшая вариабельность абсорбции была отмечена при использовании ИП.

Таким образом, проведенные нерандомизационные и рандомизационные исследования продемонстрировали эффективность ПИТ у детей и подростков с СД1 во всех возрастных группах. Однако единого подхода к лечению, идеального для каждого пациента, не существует. Доступность многих терапевтических подходов позволяет клиницистам, занимающимся детским СД, выбрать оптимальный метод лечения для каждого отдельного пациента в каждый отдельный период времени. При этом данные зарубежных клинических исследований и отечественной клинической практики указывают на высокую эффективность и безопасность применения при ПИТ ультракоротких аналогов инсулина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсулиновая помпа в лечении сахарного диабета у детей и подростков. Метод. рекомендации под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Ahern JH, Boland EA, Doane R et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower therapy HbA_{1c} levels across all age groups. *Pediatric Diabetes*, 2002; 3:10–15.
3. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics*, 2001; 107: 351–356.
4. Plotnick MD, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 1142–1146.
5. Jones TW, Davis EA. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: current issues and controversies. *Pediatr Diabetes*, 2003; 4(3):143–150.
6. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, et al. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2002; 19(4): 317–321.
7. Kaufman FR, Halvorson M, Kim C, Pitukcheewanont P. Use of insulin pump therapy at nighttime only for children 7–10 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000; 23(5): 579–582.
8. White NH, Hollander AS, Sadler M, Daniels I. Risks and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in children. *Diabetes*, 2001; 50(Suppl 2): A66.
9. Celona-Jacobs N, Weinzimmer SA, Rearson M, et al. Insulin pump therapy in children: a cautionary tale. *Diabetes*, 2001; 50(Suppl 2): A67.
10. de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med*, 1989; 6(9): 766–771.
11. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics*, 2003; 112(3 Pt 1): 559–564.