

А.О. ЕМЕЛЬЯНОВ,
Т.Л. КУРАЕВА

Эндокринологический
научный центр, Москва

Использование инсулина аспарт при помповой инсулинотерапии в детской клинической практике

Терапия сахарного диабета с помощью инсулиновой помпы (CSII – continuous subcutaneous insulin infusion – длительная подкожная инфузия инсулина), впервые примененная в 1967 году, получила наибольшее распространение за последние 15 лет после введения в клиническую практику аналогов инсулина ультракороткого действия (лизпро, аспарт), фармакодинамический профиль действия которых оказался близким внутривенному введению инсулина.

К настоящему времени более 200 тыс. пациентов в США, более 35 тыс. пациентов в Германии, более 10 тыс. пациентов в Польше находятся на помповой инсулинотерапии. В России помповая инсулинотерапия используется с 2004 года; на текущий момент ее применяют более 3500 человек. В Институте детской эндокринологии наблюдаются 165 пациентов, использующих инсулиновую помпу, в возрасте от 1,5 до 22 лет (1).

Большинство исследований по эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии проведено у взрослых пациентов.

К настоящему времени получено достаточно убедительных данных о том, что помповая инсулинотерапия показана и эффективна у детей и подростков при условии адекватной поддержки медицинским персоналом и комплаентности со стороны пациентов. Результаты исследований, посвященных длительному использованию помповой инсулинотерапии у детей и подростков, немного.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОМПОВОЙ ТЕРАПИИ

Последний опубликованный мета-анализ исследований, сравнивающих CSII и MDI (multiple daily injection – режим множественных ежедневных инъекций) (2, 3), продемонстрировал улучшение гликемического контроля с использованием помповой

инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа). В настоящее время существует только несколько обзоров, посвященных применению CSII у взрослых, подростков и маленьких детей с СД 1 типа.

Первые значительные исследования эффективности и безопасности инсулиновых помп в детском возрасте были проведены Weinzimer et al., поддержанные NIH (Национальным институтом здоровья), которые назвали ABC (Adolescents Benefit from Control – польза подросткам от контроля).

В дебюте этого исследования все пациенты получали традиционную схему введения инсулина: ежедневно 2 инъекции инсулина. 75 пациентам, включенным в исследование, было предложено самим выбрать режим интенсифицированной инсулинотерапии: 25 выбрали терапию CSII, и 50 пациентов выбрали MDI (т.е. 3 и более ежедневных инъекций двух видов инсулина – короткого действия и пролонгированного, с помощью шприц-ручек). Получающие как CSII, так и MDI терапию пациенты изначально демонстрировали улучшение метаболического контроля в первые шесть месяцев исследования. Однако этот уровень компенсации углеводного обмена было более сложно удержать на MDI терапии – средний уровень HbA1c был выше по сравнению с пациентами, получающими CSII терапию, через 12 месяцев (8,3% против 7,5%).

По результатам сравнения с MDI терапией было заключено, что CSII терапия может обеспечить более безопасное и более легкое достижение целей интенсивной терапии у подростков с СД типа 1. Основываясь на успехах ABC, мультидисциплинарная врачебная команда начала осуществлять более интенсивное использование CSII в педиатрической диабетической клинике. Так, число пациентов, использующих терапию CSII, растет очень большими темпами, и все они используют аналоги инсулина ультракороткого действия.

Наиболее значимыми явились данные о более низком уровне тяжелых гипогликемий (на 50% меньше при CSII по сравнению с MDI терапией), при том, что уровень HbA1c был также ниже в группе с CSII терапией. При исследовании качества жизни в целом психосоциальное самочувствие улучшилось в обеих группах подростков. Однако пациенты на CSII терапии сообщили, что им было легче справляться с диабетом. По этим результатам сравнения с MDI терапией было заключено, что CSII терапия может обеспечить более безопасное и более легкое достижение целей интенсивной терапии у подростков с СД типа 1.

Основываясь на успехах ABC, мультидисциплинарная врачебная команда начала осуществлять более интенсивное использование CSII в педиатрической диабетической клинике. Так, число пациентов, использующих терапию CSII, растет очень большими темпами, и все они используют аналоги инсулина ультракороткого действия.

В одном из сообщений были описаны клинические результаты первых 161 пациентов (в возрасте от 18 месяцев до 18 лет), у которых терапия CSII с использованием аналогов инсулина ультракороткого действия была начата в Педиатрическом Диабетическом Центре с 1997 года (4). В исследование были включены только пациенты с СД типа 1, которые не менее 1 года получали инсулин-помповую терапию, и их клинические данные были собраны проспективно (перед и после начала применения CSII терапии), используя стандартизованные формы и базу данных, разработанную для этой цели. Из 161 ребенка, включенного в исследование, 26 детей были дошкольного возраста (< 7 лет), 76 – школьного возраста (7-11 лет) и 59 – подросткового возраста (12-18 лет). Перед началом CSII терапии средний уровень HbA1c составлял 7,1% у дошкольников, 7,8% – у школьни-

ков и 8,1% – у подростков. Было отмечено статистически достоверное снижение среднего уровня HbA1c на 0,6-0,7% после 12 месяцев CSII терапии во всех трех группах. Этот уровень HbA1c сохранился при последнем визите, через 32 ± 9 месяцев после начала CSII терапии.

Улучшенный контроль диабета был достигнут при использовании CSII терапии без увеличения суточной дозы инсулина, и был ассоциирован со снижением частоты эпизодов тяжелой гипогликемии на 32%. Наибольшее снижение частоты тяжелой гипогликемии отмечалось в группе дошкольников. На основании этих данных было сделано заключение, что CSII терапия – эффективная альтернатива инъекционной терапии в большой Педиатрической Диабетической Клинике, и что даже у самых юных пациентов CSII может использоваться для безопасного снижения уровня HbA1c.

Число детей и подростков, использующих CSII в Диабетической Клинике, продолжает расти. 54,7% пациентов (т.е. 512 из 936 детей) используют помповую терапию с хорошими результатами. Последний уровень HbA1c у пациентов на помпе был $7,3 \pm 1,2\%$ (среднее \pm SD), в то время как у пациентов, получающих инъекционную терапию, уровень HbA1c составил $7,8 \pm 1,6\%$. Более 95% детей, у которых была начата помповая терапия, остались на ней после последнего визита в клинику.

Doyle E. et al. (Йельский университет) докладывали о своем клиническом опыте использования инсулина аспарт в режиме CSII по сравнению с применением инсулинов аспарт и гларгин в режиме MDI у детей и подростков с СД 1 типа (5). Было отмечено статистически достоверное снижение уровня HbA1c с 8,2% до 7,3% до начала и в процессе проведения CSII терапии в группе CSII по сравнению с MDI (рисунок 1).

В исследовании Weinzimer et al. анализировалась эффективность

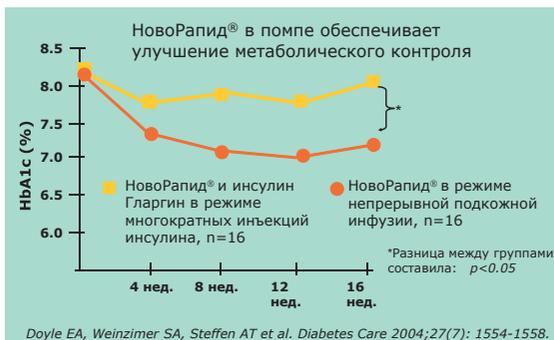


Рисунок 1. Динамика изменения HbA1c после начала помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом MDI

и безопасность инсулина аспарт в режиме CSII по сравнению с инсулином лизпро в группе детей и подростков 4-18 лет. Статистических различий по уровню глюкозы крови натощак, количеству гипогликемических эпизодов отмечено не было. Через 16 недель 59,7% пациентов в группе аспарт и 43,8% в группе лизпро достигли целевых значений гликированного гемоглобина HbA1c по критериям Американской диабетической ассоциации (< 8,5% для детей до 6 лет и < 8% для детей и подростков

Доказано, что при использовании инсулиновой помпы происходит не только снижение среднего уровня гликемии и гликированного гемоглобина, но и вариабельности гликемии, что особенно важно для предотвращения развития сосудистых осложнений.

6-18 лет). Суточная доза инсулина при этом была статистически значимо ниже в группе аспарт (6).

В исследовании Alemzadeh et al. оценивалась эффективность использования CSII у маленьких детей. В исследовании приняли участие 14 детей в возрасте $3,9 \pm 0,8$ лет, получающих инсулин аспарт, которые в ходе исследования с режима MDI были переведены

на помповую инсулинотерапию. Через год после начала исследования не отмечалось изменений в уровне гликированного гемоглобина HbA1c, частоте гипогликемических эпизодов и среднем уровне гликемии, в то время как средняя амплитуда колебаний гликемии была значительно снижена (210 ± 31 vs 168 ± 22 мг/дл, $p < 0,005$) (7).

В мультицентровом исследовании Jakisch et al., оценивающей эффективность CSII по сравнению с режимом множественных ежедневных инъекций, приняли участие 434 пары пациентов в возрасте до 18 лет, у которых в течение 3 лет оценивались изменения в уровне HbA1c, частоте гипогликемий, частоте эпизодов диабетического кетоацидоза (ДКА), индекс массы тела (ИМТ). По результатам исследования было показано, что нет статистических отличий в уровне HbA1c, ИМТ в обеих группах увеличился одинаково, в то время как частота гипогликемий и ДКА в группе CSII была статистически значимо ниже (8).

Отмечена наибольшая эффективность помповой инсулинотерапии в плане снижения частоты гипогликемий при одновременном мониторинговании гликемии в режиме реального времени (12).

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ CSII: РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При взгляде на увеличивающееся в последнее время ис-

пользование CSII терапии у детей, следует отметить, что рандомизированные исследования, сравнивающие CSII и MDI, относительно редки.

Из следующих трех анализируемых рандомизированных контролируемых исследований одно имело перекрестный дизайн (9), в то время как два других – параллельный дизайн (10, 11). В данных исследованиях приняли участие в общей сложности 74 ребенка. Продолжительность периодов лечения и наблюдения была 16 недель в двух исследованиях и 52 недели – в одном исследовании. В двух исследованиях участвовали подростки (9, 10). Одно исследование включало детей младшего возраста, в среднем 4 лет. В исследовании с более старшими детьми использовался инсулин регуляр (10), в двух исследованиях с детьми младшего возраста использовались аналоги инсулина в инсулиновых помпах и в качестве болюса в режиме MDI в группе сравнения. Инсулин гларгин использовался в качестве базального инсулина в группе MDI у всех пациентов в одном исследовании (9) и у 60% детей в конце другого исследования (11), в то время как оставшиеся пациенты в этом исследовании в качестве базиса использовали инсулины NPH и ультраленте.

Гликированный гемоглобин снижался более выражено у пациентов в группе CSII во всех трех анализируемых исследованиях. В конце исследования HbA1/HbA1c был значительно ниже в группе CSII в исследованиях, проведен-

ных у подростков (9, 10). В исследовании, включающем детей младшего возраста (11), гликированный гемоглобин был немного выше в группе CSII, но не достигал статистической значимости.

Во всех трех исследованиях отмечалась более низкая потребность в инсулине в группе CSII по сравнению с MDI в конце периода наблюдения, при этом в исследованиях с подростками (9, 10) эти отличия были статистически значимыми.

Во всех анализируемых исследованиях число тяжелых гипогликемических эпизодов очень мало. Только три тяжелых гипогликемии были зафиксированы у пациентов в группе CSII и шесть эпизодов в группе MDI во всех исследованиях. В одном исследовании (9) четыре пациента в группе MDI и один в группе CSII перенесли тяжелые гипогликемии. Не было найдено различий в группах CSII и MDI в двух других исследованиях, где описывалось по одному эпизоду тяжелой гипогликемии в каждой группе лечения в обеих публикациях (10, 11) соответственно.

В исследовании (9) было по одному эпизоду кетоацидоза в обеих группах лечения, в то время как в другом исследовании (11) во всех группах кетоацидоз зафиксирован не был.

Частота отказов от использования CSII, по данным Hofer et al., невелика и составляет 4% для детей в возрасте 10-15 лет (13).

Проведенные нерандомизированные и рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность CSII терапии у детей и подростков с СД 1 типа во всех возрастных группах. Однако не существует единого подхода к лечению, идеального для каждого пациента. Доступность многих терапевтических опций позволяет клиницистам, занимающимся детским диабетом, выбрать лучший метод лечения для каждого отдельного пациента в отдельный период времени.

Проведенные нерандомизированные и рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность CSII терапии у детей и подростков с СД 1 типа во всех возрастных группах. Однако не существует единого подхода к лечению, идеального для каждого пациента. Доступность многих терапевтических опций позволяет клиницистам, занимающимся детским диабетом, выбрать лучший метод лечения для каждого отдельного пациента в отдельный период времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Институтом детской эндокринологии накоплен 6-летний опыт клинического использования инсулиновых помп. На помповую терапию переведено 165 пациентов с СД 1 типа в возрасте от 1,5 до 22 лет, с длительностью сахарного диабета от 0,5 до 20 лет. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} исходно составлял от 5,6 до 14,7% (в среднем 9,95% ± 1,77%). Все пациенты проходили индивидуальное обучение по работе с помпой, которое занимало 3 дня и дополнительные занятия, направленные на углубление и совершенствование знаний и навыков работы.

С целью проведения сравнительного исследования эффективности применения помповой инсулинотерапии у детей и подростков по сравнению с режимом множественных ежедневных инъекций, из общей выборки больных были сформированы две группы пациентов с СД 1 типа в возрасте 5-22 лет ($12,8 \pm 5,4$) и длительностью заболевания 3-14 лет ($6,2 \pm 2,9$): I группа получала помповую терапию ($n = 31$), а II группа находилась на режиме множественных инъекций ($n = 30$). Группы не различались по возрасту, длительности заболевания и исходному уровню гликированного гемоглобина HbA_{1c}. Использовались инсулиновые помпы Minimed 508, MiniMed 712 и аналог инсулина ультракороткого действия аспарт в группе CSII. В группе MDI использовались аналоги инсулинов гларгин перед сном и аспарт перед основными приемами пищи. Самоконтроль гликемии осуществлялся 4-8 раз в сутки. Все пациенты находились на стационарном лечении 10-14 дней в начале исследования и в дальнейшем посещали клинику амбулаторно не менее 1 раза в 6 месяцев в течение 4 лет для коррекции инсулинотерапии. Уровень HbA_{1c} определялся перед началом исследования и через 12, 24, 36 и 48 месяцев. Также ана-

лизировалась частота ДКА и тяжелых гипогликемий.

В группе MDI уровень HbA_{1c} до начала терапии составлял $9,8 \pm 2,0\%$, через 12, 24, 36, 48 месяцев $9,1 \pm 1,8\%$, $8,9 \pm 2,6\%$, $9,2 \pm 1,5\%$, $9,1 \pm 1,6\%$ соответственно. В группе CSII уровень HbA_{1c} до начала терапии составлял $9,9 \pm 1,77\%$, через 12, 24, 36, 48 месяцев $8,9 \pm 1,29\%$ ($p < 0,05$), $9,2 \pm 2,3\%$, $8,9 \pm 1,94\%$, $8,9 \pm 1,8\%$ соответственно.

Таким образом, через 1 год от начала исследования отмечается статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c}, более выраженное в группе CSII. Однако при долгосрочном наблюдении на протяжении 4 лет группы CSII и MDI имели близкие показатели HbA_{1c} (рисунок 2).

Диабетический кетоацидоз имел место у двух пациентов в группе CSII вследствие тромбирования катетера и у двух пациентов в группе MDI вследствие вирусной инфекции.

У 52 пациентов, получающих помповую инсулинотерапию, проводилось длительное мониторирование гликемии с помощью системы CGMS.

Среднесуточная гликемия до начала помповой терапии 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 помповой терапии 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 (рисунок 3).

Таким образом, было доказано, что при использовании инсулиновой помпы происходит не только снижение среднего уровня гликемии и гликированного гемоглобина, но и вариабельности гликемии, что особенно важно для предотвращения развития сосудистых осложнений.

У большинства пациентов после перевода на помпу доза инсулина

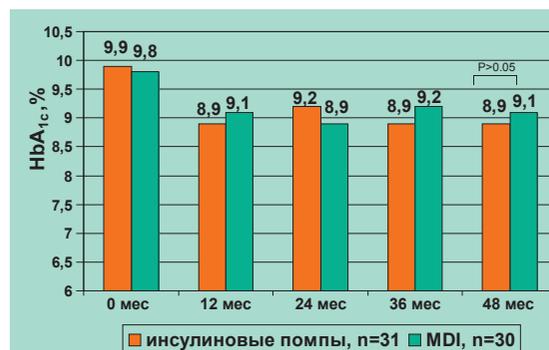


Рисунок 2. Инсулиновая помпа в сравнении с режимом множественных ежедневных инъекций



Рисунок 3. Динамика среднесуточной гликемии

уменьшилась в среднем на 9,6%. При этом базисная доза инсулина (количество единиц инсулина в час) после завершения коррекции режимов введения, изменялась в течение суток 3-6 раз ($4,5 \pm 1,2$). У большинства пациентов базисная доза инсулина была больше в ночные часы, в среднем на 0,3 Ед/ч, при этом у маленьких пациентов (до 6-7 лет) отмечалась обратная картина: минимум потребности в инсулине в ночные часы и возрастающая потребность днем.

За время наблюдения развитие тяжелых гипогликемий было отмечено у пяти пациентов. У одного из них тяжелые гипогликемии наблюдались 4 раза вследствие стремления родителей к нормогликемии и повышенной дозы базисного инсулина, при этом гипогликемии не служили поводом для пересмотра дозы инсулина. У 4 остальных пациентов отмечалось по

Помповая инсулинотерапия у детей и подростков находит все более широкое распространение и ассоциирована с улучшением гликемического контроля и удобства для пациентов. При этом в настоящее время используются практически только инсулиновые аналоги ультракороткого действия, повышающие гибкость дозирования как базисного, так и болюсного инсулина.

одному эпизоду: в одном случае вследствие большой базисной дозы инсулина в ночные часы, в двух случаях из-за неправильно рассчитанной болюсной дозы перед завтраком, у одного – после физической нагрузки. Таким образом, несмотря на снижение риска тяжелых гипогликемий, необходимо уделять особое внимание этому вопросу при обучении родителей.

Реакция кожи в местах введения катетера наблюдалась у 8 больных в виде небольшой гиперемии, исчезавшей спустя несколько часов после смены места введения. Воспалительные изменения кожи и подкожной клетчатки в местах введения катетера отмечались в 3 случаях (в двух – на 3-й день, в одном – на 4-й день после установки катетера). Со слов родителей, нарушений гигиенического режима при этом не было.

За 6 лет наблюдения тяжелый кетоацидоз был выявлен в 20

случаях (в среднем не более 2% за каждый год наблюдения). В одном случае – в результате недостаточной комплаентности пациента в виде грубых нарушений диеты, без соответствующей коррекции дозы инсулина; в 7 случаях – из-за небрежного обращения с помпой (выпадение катетера); в 3 случаях – из-за технической неисправности помпы и в 9 случаях – в результате тромбирования катетера.

Частота отказов после перевода на помпу составляла 7,2% (13 человек), из них 3 человека спустя 4 месяца–2 года вновь вернулись к помповой терапии. Наиболее частая причина отказов – психологическая (реакция со стороны сверстников). С годами частота отказов снижается (с 15,6% в первые 5 лет до 2,9% в последние 2,5 года), что связано, очевидно, с широким распространением помповой терапии в нашей стране. Применение ее становится

привычным методом терапии и не вызывает прежних реакций у окружающих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помповая терапия у детей и подростков находит все более широкое распространение и ассоциирована с улучшением гликемического контроля и удобства для пациентов. При этом в настоящее время используются практически только инсулиновые аналоги ультракороткого действия, повышающие гибкость дозирования как базисного, так и болюсного инсулина.

Минимизация риска осложнений помповой терапии достигается теми же методами, которые рекомендуются для обеспечения безопасности традиционной инсулинотерапии у всех пациентов с СД 1 типа, и в первую очередь – тщательным и грамотным самоконтролем. Более совершенный контроль уровня глюкозы при сахарном диабете 1 типа как при традиционной, так и при помповой терапии возможен при использовании системы длительного мониторинга гликемии. Еще большее снижение риска использования помп и повышения эффективности их работы будет связано, как ожидается, с совершенствованием технологий и развитием систем с обратной связью. 

Литература

1. Инсулиновая помпа в лечении сахарного диабета у детей и подростков. Методические рекомендации / Под ред. И.И. Дедова, М., 2008. С. 20.
2. Pickup J., Mattock M., Kerry S. (2002) Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 324: 705.
3. Retnakaran R., Hochman J., DeVries J.H. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: impact of baseline A1c. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2590-2596.
4. Ahern J.H., Boland E.A., Doane R., Ahern I.J., Vincent M. et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower therapy HbA1c levels across all age groups. *Pediatric Diabetes* 2002; 3: 10-15.
5. Doyle E.A., Weinzimer S.A., Steffen A.T. et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1554-1558.
6. Weinzimer S.A., Tarnaud C., Howard C., Chang C.T., Becker D.J., Laffel L.M. A Randomized Trial Comparing Continuous Subcutaneous Insulin Infusion of Insulin Aspart Versus Insulin Lispro in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Feb; 31(2): 210-5.
7. Alemzadeh R., Palma-Sisto P., Holzum M., Parton E., Kicher J. Continuous subcutaneous insulin infusion attenuated glycemic instability in preschool children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2007 Aug; 9(4): 339-47.
8. Jakisch B.I., Wagner V.M., Heidtmann B., Lepler R., Holterhus P.-M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabetic Medicine* 2008 Jan; 25(1): 80-5.
9. Schiffrin A., Desrosiers M., Moffatt M., Belmonte M.M. Feasibility of strict diabetes control in insulin-dependent diabetic adolescents. *J Pediatr*. 1983; 103: 522-527.
10. Schiffrin A.D., Desrosiers M., Aleyassine H., Belmonte M.M. Intensified insulin therapy in the type 1 diabetic adolescent: a controlled trial. *Diabetes Care*. 1984; 7: 107-113.
11. Wilson D.M., Buckingham B.A., Kunselman E.L., Sullivan M.M., Paguntalan H.U., Gitehnan S.E. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 15-19.
12. Cemeroglu A., Stone R., Kleis L., Racine M.S., Postellon D. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit. *Pediatric Diabetes*. 2010; Volume 11 Issue 3, Pages 182-187.
13. Hofer S.E., Heidtmann B., Raile K., Fröhlich-Reiterer E., Lilienthal E., Berghaeuser M.A. Discontinuation of insulin pump treatment in children, adolescents, and young adults. A multicenter analysis based on the DPV database in Germany and Austria. *Pediatric Diabetes*. 2010; Volume 11. Issue 2: 116-121.