



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр эндокринологии

² ООО «Медицинский
центр», Москва

История помповой инсулинотерапии

Л.И. Ибрагимова¹, Т.В. Никонова¹, О.С. Деревянко², А.Ю. Майоров¹

Адрес для переписки: Людмила Ибрагимовна Ибрагимова, ibragimovaludmila@gmail.com

Более 90 лет в лечении сахарного диабета используются различные технологии. Постоянная подкожная инфузия инсулина, или помповая инсулинотерапия, была разработана как исследовательская процедура в 1970-х гг. Однако она очень быстро вошла в рутинную практику при сахарном диабете 1 типа. Последние годы отмечается значительный прогресс в развитии технологий помповой инсулинотерапии, перспективным направлением является создание искусственной поджелудочной железы, или замкнутого контура регуляции глюкозы. Это система будет автоматически, без вмешательства человека, вводить инсулин в зависимости от уровня глюкозы в крови.

В настоящем обзоре представлена история развития помповой инсулинотерапии – от первых разработок и исследований до современных возможностей.

Ключевые слова: инсулиновая помпа, сахарный диабет, искусственная поджелудочная железа

В течение последних 30 лет для достижения строгого гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа используются две схемы интенсификации инсулинотерапии: постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ), или помповая инсулинотерапия, и многократные инъекции инсулина. Обе схемы были введены в практику в конце 1970-х гг. [1–3] и нацелены на достижение максимально близкой к норме гликемии за счет имитации секреции инсулина, которая наблюдается у здоровых лиц: медленное, базальное поступление в течение 24 часов и введение

дополнительных доз (болюсов) во время приема пищи.

ППИИ подразумевает использование небольшой, портативной электромеханической помпы для введения инсулина короткого (ультракороткого) действия через имплантированный под кожу катетер с целью обеспечения как базальной, так и болюсной дозы инсулина [4, 5].

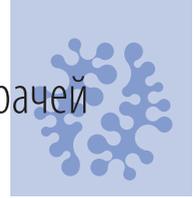
Внедрению ППИИ в рутинную практику способствуют доступность современных надежных помп, более широкий клинический опыт применения помповой терапии, наличие мощной доказательной базы ее эффективности и разработка национальных руководств, описывающих оптималь-

ное использование и клинические показания [6].

В мире помповая инсулинотерапия применяется довольно широко. До 34% взрослых пациентов с СД 1 типа в США и до 25% – в Европе для введения инсулина используют помпы [7].

Методика ППИИ разработана и применена в 1970-х гг. в качестве процедуры для проведения исследования. Однако в настоящее время этот метод стал традиционной практикой лечения отдельной группы пациентов с СД 1 типа [8].

Тридцать лет назад еще не было известно, являются ли микрососудистые осложнения СД неотъемлемой составляющей патологического процесса (то есть развиваются параллельно с СД), или же прямым следствием длительной гипергликемии, которая поражает мелкие кровеносные сосуды. Однако методы лечения, применявшиеся в тот период, были недостаточно эффективны для поддержания относительно нормального уровня глюкозы в крови в течение времени, достаточно длительного для экспериментальной оценки связи между плохим контролем СД и тканевыми осложнениями. Поэтому ряд организаций был призван начать разработку более физиологичных методов введения инсулина, которые могли бы принципиально улучшить гликемический контроль [9, 10].



Концепция физиологичного введения инсулина возникла из идеи, что имитация секреции инсулина, наблюдаемой у здорового человека, в значительной мере улучшит метаболический контроль при СД. Физиологическая секреция инсулина включает три основных компонента: медленное и постоянное выделение в течение 24 часов (базальный инсулин), усиленное выделение во время приема пищи (прандиальный инсулин) и регулирование этих процессов по принципу обратной связи, когда секреция инсулина изменяется в зависимости от уровня глюкозы в крови для поддержания эугликемии [10].

С 1960-х гг. предпринимались попытки сконструировать искусственную поджелудочную железу (ИПЖ) с введением инсулина в замкнутом контуре (Arnold Kadish, 1963), а в середине 1970-х гг. разработанной большой и достаточно сложный прикроватный аппарат для введения инсулина с обратной связью – Biostator GCIS (Glucose Controlled Insulin Infusion System). Указанный прибор стал воплощением идеи ИПЖ, которая не требует участия пациента в ее работе. Это устройство, которое применяется и в настоящее время при проведении научных исследований, способно измерять концентрацию глюкозы в крови каждую минуту с помощью специального внутрисосудистого катетера и в зависимости от полученных результатов изменять скорость введения инсулина и глюкозы для поддержания гликемии в заданном диапазоне [11, 12].

Очевидно, что данную технологию невозможно было бы применять для ежедневного контроля СД, поэтому была поставлена задача достичь такого же эффективного контроля без замыкания контура – вводя инсулин с базальной скоростью и болюсно в соответствии с потребностями пациента. Это получило название «инфузия инсулина в открытом цикле».

В новаторском исследовании G. Slama и соавт. (1974) [13] семи

пациентам с СД 1 типа проводились внутривенные инфузии обычного (регулярного) инсулина от одного до пяти дней с помощью перистальтической помпы, которую носили в сумке. При использовании системы с открытым циклом был достигнут очень хороший гликемический контроль. Предположив, что более длительные периоды инфузии возможно внедрить без риска развития тромбоза и септицемии путем внутривенного введения препарата, в качестве подхода к достижению тщательного гликемического контроля при СД 1 типа начали исследовать подкожное введение инсулина с разными скоростями. В первой полной статье, опубликованной в 1978 г., описывалось использование ППИИ у 12 пациентов с СД 1 типа в условиях стационара в течение одного дня [1]. Портативная шприцевая помпа весом 159 г, работавшая от батарейки (Mill Hill Infuser) и предназначенная для введения лекарственных препаратов животным, была адаптирована для введения инсулина с двумя скоростями: базальной (фоновой) и в восемь раз более высокой болюсной. В последнем случае инсулин вводился в течение 17 минут перед приемом пищи. Монокомпонентный свиной инсулин короткого действия вводился помпой через тонкий катетер, конец которого был имплантирован в подкожные ткани.

Результаты исследования оказались обнадеживающими: средний уровень глюкозы в крови снизился по прошествии всего одного дня у восьми пациентов из 12 – с $9,7 \pm 3,8$ ммоль/л при традиционной инъекционной терапии до $5,2 \pm 1,3$ ммоль/л ($p < 0,01$) при помповой.

Эффективность ППИИ подтверждена другими исследовательскими группами [14, 15]. После этого были инициированы многочисленные исследования, в которых продемонстрированы улучшение и оптимизация контроля СД при использовании

ППИИ. Кроме того, изучены эффективность длительного использования ППИИ в амбулаторных условиях и безопасность метода [16, 17].

В нескольких ранних исследованиях установлено, что хороший гликемический контроль при использовании ППИИ сопровождается нормализацией показателей промежуточных метаболитов, которые обычно нарушаются при множественных инъекциях инсулина, таких как лактат, кетоны, липиды и аминокислоты [14, 16]. Полученные данные продемонстрировали вторичную природу этих метаболических нарушений при субоптимальном замещении инсулина у пациентов с СД.

Со временем инсулиновые помпы совершенствовались, становились более компактными и удобными. К 1987 г. в помпах уже была заложена возможность программировать разные скорости введения инсулина.

Создание генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия сыграло значительную роль в развитии помповой терапии. При их использовании в помпах появилось гораздо больше возможностей для управления выраженностью сахароснижающего эффекта, а значит, для интенсификации инсулинотерапии. В конце XX – начале XXI в. помпы стали еще более компактными, многофункциональными и удобными. Появились бескатетерные помпы (помпа крепится непосредственно на кожу и вводит инсулин через маленький прокол), помпы, автоматически рассчитывающие дозы инсулина, помпы, позволяющие запрограммировать разные профили введения инсулина: в базальном режиме, в болюсном – на пищу с разной скоростью всасывания (растянутый и многоволновой болюс).

По мнению экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, на сегодняшний день помпа – самый физиологичный способ введения инсулина.

эндокринология



В 2000 г. появились системы для непрерывного мониторинга гликемии (Continuous Glucose Monitoring System – CGMS), в 2004 г. – системы мониторинга в режиме реального времени. В 2006 г. разработчики объединили метод непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени с инсулиновой помпой, так появилась первая интегрированная система «помпа + монитор гликемии» (Medtronic Paradigm Real-Time 722).

В помпы последнего поколения заложена функция реагировать на изменение концентрации глюкозы в крови без участия пациента. Подача инсулина уменьшается или останавливается при снижении концентрации глюкозы в крови ниже гипогликемического порога. Это позволит снизить частоту как легких, так и тяжелых гипогликемий [18, 19].

Последние годы отмечается значительный прогресс в развитии помповой инсулинотерапии и систем длительного мониторинга глюкозы. Основной целью совершенствования технологий является создание ИПЖ, или замкнутого контура регуляции глюкозы. Эта система будет вводить инсулин автоматически в зависимости от уровня глюкозы в крови. В 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило инсулиновую помпу MiniMed 670G от Medtronic. Устройство измеряет уровень глюкозы каждые пять минут и при необходимости самостоятельно вводит инсулин.

В настоящее время как минимум 20 научно-исследовательских групп занимаются разработкой ИПЖ.

Чаще ИПЖ представляют как медицинский прибор (на основе

инсулиновой помпы), работающий по принципу замкнутой системы и осуществляющий непрерывное мониторинг гликемии, постоянную инфузию инсулина и регуляцию ее скорости исходя из результатов мониторинга, передаваемых на блок управления. Последний может представлять собой устройство на основе обычного смартфона.

Современные технологические достижения позволяют создать ИПЖ, которую можно было бы применять для лечения пациентов с СД в амбулаторных условиях. Однако существует ряд сложностей: длительный период времени до наступления эффекта (5–15 минут) и большая продолжительность эффекта (4–6 часов) даже у генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия, высокая вариабельность абсорбции, обусловленная особенностями тканей, способностью молекул инсулина к агрегации, с образованием депо инсулина [20].

Один из альтернативных способов введения инсулина – интраперитонеальная (ИП) инфузия, по мнению ряда исследователей [20, 21], является наиболее перспективным на данном этапе разработок ИПЖ.

ИП-инфузия инсулина, как вариант помповой инсулинотерапии, постепенно входит в рутинную клиническую практику (активно применяется в Германии, Франции, Норвегии и др.).

Первая, разработанная в конце 1980-х гг. имплантируемая инсулиновая помпа получила развитие, проведен ряд успешных клинических исследований с ее применением. Однако использование имплантируемой инсулиновой помпы по-прежнему

ограниченно, в том числе из-за относительно высокого риска развития нежелательных эффектов, требующих хирургического лечения.

ИП-инфузия инсулина можно осуществлять не только с помощью имплантированной инсулиновой помпы. В 1990-х гг. был разработан лапаропорт для ИП-инфузии инсулина с помощью носимой инсулиновой помпы. В переднюю брюшную стенку имплантируется специальный лапаропорт, который соединяет отходящий в брюшную полость и подшиваемый к серозной оболочке катетер с обычной инсулиновой помпой. При использовании лапаропорта повторные хирургические вмешательства (для заполнения резервуара инсулином и ревизии катетера) практически исключаются.

Проведенные с 2009 г. многоцентровые рандомизированные исследования подтвердили эффективность и безопасность как данного метода инсулинотерапии в целом, так и устройства DiaPort в частности [22, 23].

Очевидно, в обозримом будущем будет создан носимый индивидуальный прибор, полностью выполняющий функцию поджелудочной железы и способный без участия пациента поддерживать идеальный уровень углеводного обмена [24].

Информация о финансировании.

Аналитическая работа по подготовке статьи проведена в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект № 17-75-30035).

Информация о конфликте интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Pickup J.C., Keen H., Parsons J.A., Alberti K.G. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia // Br. Med. J. 1978. Vol. 1. № 6107. P. 204–207.
2. Phillips M., Simpson R.W., Holman R.R., Turner R.C. A simple and rational twice daily insulin regime. Distinction between basal and meal insulin requirements // Q. J. Med. 1979. Vol. 48. № 191. P. 493–506.
3. Майоров А.Ю., Никонова Т.В., Смирнова О.М. и др. Лечение сахарного диабета типа 1 // Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова,



- М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. С. 176–251.
4. *Pickup J.C.* Insulin Pump Therapy and Continuous Glucose Monitoring. Oxford: Oxford University Press, 2009.
 5. *Pickup J.C.* Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 17. P. 1616–1624.
 6. *Pickup J.C.* Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. Vol. 8. № 7. P. 425–433.
 7. Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В. Расчет доз инсулина с помощью инсулиновой помпы: оптимизация настроек «калькуляторов болюсов» // *Сахарный диабет.* 2012. № 3. С. 74–80.
 8. Филиппов Ю.И., Федорова Е.А., Карпельев В.А и др. На пути к искусственной поджелудочной железе // *Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.* М.: Медицинское информационное агентство, 2016. С. 481–502.
 9. *Cahill G.F. Jr., Etwiler D.D., Freinkel N.* Control and diabetes. *Mass. Medical Soc.*, 1976.
 10. *Pickup J.C.* Banting Memorial Lecture 2014* Technology and diabetes care: appropriate and personalized // *Diabet. Med.* 2015. Vol. 32. № 1. P. 3–13.
 11. *Albisser A.M., Leibel B.S., Ewart T.G. et al.* An artificial endocrine pancreas // *Diabetes.* 1974. Vol. 23. № 5. P. 389–396.
 12. *Pfeiffer E.F., Thum C., Clemens A.H.* The artificial beta cell – a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system) // *Horm. Metab. Res.* 1974. Vol. 6. № 5. P. 339–342.
 13. *Slama G., Hautecouverture M., Assan R., Tchobroutsky G.* One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients // *Diabetes.* 1974. Vol. 23. № 9. P. 732–738.
 14. *Tamborlane W.V., Sherwin R.S., Genel M., Felig P.* Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 300. № 11. P. 573–578.
 15. *Champion M.C., Shepherd G.A., Rodger N.W., Dupre J.* Continuous subcutaneous infusion of insulin in the management of diabetes mellitus // *Diabetes.* 1980. Vol. 29. № 3. P. 206–212.
 16. *Pickup J.C., White M.C., Keen H. et al.* Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home // *Lancet.* 1979. Vol. 314. № 8148. P. 870–873.
 17. *Mecklenburg R.S., Benson J.W. Jr., Becker N.M. et al.* Clinical use of the insulin infusion pump in 100 patients with type I diabetes // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 307. № 9. P. 513–518.
 18. *Pickup J.C.* Insulin pumps // *Diabetes Technol. Ther.* 2017. Vol. 19. № S1. P. s19–s26.
 19. *Battelino T., Phillip M., Bratina N. et al.* Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 4. P. 795–800.
 20. Карпельев В.А., Федорова Е.А., Филиппов Ю.И. и др. Интраперитонеальная инфузия инсулина при сахарном диабете: на пути к искусственной поджелудочной железе // *Сахарный диабет.* 2015. № 18 (3). С. 32–45.
 21. *Renard E.* Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008. Vol. 2. № 4. P. 735–738.
 22. *Logtenberg S.J., Kleefstra N., Houweling S.T. et al.* Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 6. P. 1169–1172.
 23. *Logtenberg S.J., Kleefstra N., Houweling S.T. et al.* Improved glyemic control with intraperitoneal versus subcutaneous insulin in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1372–1377.
 24. *Pickup J.C.* Diabetes: insulin pumps after injections and CGM in T1DM // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. Vol. 13. № 10. P. 568–569.

Insulin Pump Therapy History

L.I. Ibragimova¹, T.V. Nikonova¹, O.S. Derevyanko², A.Yu. Mayorov¹

¹ National Medical Research Center on Endocrinology

² JSC 'Medical Center', Moscow

Contact person: Lyudmila Ibragimovna Ibragimova, ibragimovalyudmila@gmail.com

Technology has been an important part of diabetes care for more than 90 years. Continuous subcutaneous insulin infusion or insulin pump therapy was developed as a research procedure in the 1970s, but very quickly entered the routine practice of treating type 1 diabetes. In recent years there has been significant progress in the development of insulin pump therapy and the main goal of the further development of these technologies is the creation of an artificial pancreas or a closed loop system that will automatically introduce insulin, without human intervention, depending on the level of blood glucose.

This review is devoted to insulin pump therapy history from the first development and researches to the modern capabilities of insulin pumps.

Key words: insulin pump, diabetes mellitus, artificial pancreas

Эндокринология