

Городская
клиническая
больница № 1
им. Н.И. Пирогова^[1]
Кафедра
эндокринологии и
диабетологии ФУВ
РГМУ^[2]

Рациональная инсулинотерапия сахарного диабета во время беременности

К.м.н. Н.Ю. Арбатская^[1,2], д.м.н., профессор И.Ю. Демидова^[2]

Декомпенсация углеводного обмена у женщин с сахарным диабетом (СД) в любом триместре беременности является главной причиной большинства акушерских и перинатальных осложнений. Риск формирования врожденных пороков развития плода и/или самопроизвольных аборт у женщин с СД прямо пропорционален степени декомпенсации заболевания и уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) на ранних сроках беременности (HbA1c \geq 6,3%) [1, 2].

Хроническая гипергликемия во второй половине беременности способствует развитию тяжелой гипоксии и ацидоза плода, являющихся причиной высокой перинатальной смертности и различных нарушений функции ЦНС в будущем (задержка интеллектуального и психомоторного развития, гипертензионный синдром и пр.). Гипергликемия у матери после завершения органогенеза стимулирует гиперинсулинемию у плода и приводит к развитию макросомии, типичным клиническим проявлением которой является вес новорожденного более 4000 г при доношенной беременности или более 90-й перцентили при недоношенной. Макросомия наблюдается у 27–62% детей, рожденных матерями, страдающими СД (по сравнению с 10% в здоровой популяции [3]) и являет-

ся не только частой причиной оперативного родоразрешения, травматизма в родах, перинатальной смертности, но и опасных неонатальных осложнений, таких как гипогликемия, гипертрофическая кардиомиопатия, полицитемия, гипербилирубинемия и пр. Макросомия ассоциируется с последующим высоким риском развития ожирения и нарушений углеводного обмена у детей [4, 5].

Работы последних десятилетий доказали, что поддержание в течение всей гестации у матери гликемии, близкой к норме, позволяет существенно снизить перинатальную заболеваемость и смертность, частоту возникновения преэклампсии и преждевременных родов, а также избежать у беременной с прегестационным СД прогрессирования ретинопатии и нефропатии [4]. Однако, несмотря на пе-

речисленные выше положительные результаты, достигнутые качественным изменением подходов к лечению СД на фоне беременности, частота макросомии у новорожденных по-прежнему остается достаточно высокой. Данное обстоятельство заставило серьезно задуматься о самом понятии «нормогликемии» у беременных с СД. Действительно, при коррекции инсулинотерапии во время беременности ставилась цель обеспечить гликемию, максимально приближенную к нормальным значениям у здоровых людей. Однако при этом не учитывался тот факт, что при физиологической беременности концентрация глюкозы в крови у женщин значительно ниже рекомендуемых в настоящее время целевых значений гликемии для беременных с СД (табл. 1).

Добиться целевых значений гликемии при беременности, даже менее строгих по сравнению с США, очень сложно. По данным исследований, целевая гликемия у женщин с прегестационным СД достигается лишь в 40–60% случаев [9]. Подобное явление во многом объясняется физиологическими гормонально-метаболическими изменениями, происходящими в организме всех беременных и существенно влияющими на углеводный обмен, а при сочетании с СД – затрудняющими коррекцию гликемии.



Таблица 1. Гликемия у беременных с нормальной толерантностью к глюкозе и ее целевые значения для беременных с прегестационным СД

Среднесуточный уровень глюкозы	Глюкоза натощак, перед едой	Глюкоза через 1 час* после еды	HbA1c (%)	
Беременные с нормальным углеводным обменом (M ± SD)				
Глюкоза капиллярной крови, измеренная глюкометром**[6]	4,6 ± 0,32	3,85 ± 0,31	6,02 ± 0,33	
Суточный мониторинг глюкозы [7]	4,6 ± 1,0	4,3 ± 0,6	5,8 ± 0,7	< 5,8
Целевые значения гликемии для беременных с прегестационным СД				
Американская диабетическая ассоциация [4]	< 6,1	3,3 – 5,5	5,6 – 7,2	< 6,0
Алгоритмы специализированной помощи больным с СД (Россия) [8]		< 6,1	< 7,8 (через 2 часа после еды)	

* Учитывая физиологический сдвиг пика всасывания углеводов во время беременности, оценивать постпрандиальную гликемию целесообразно не через 2 часа, а через 1 час после приема пищи

** С поправкой, эквивалентной уровню глюкозы плазмы

Хорошо известно, что при наличии прегестационного СД на фоне наступившей беременности создаются условия для декомпенсации углеводного обмена, что резко отягощает прогноз и для матери, и для плода.

Так, в I триместре беременности имеет место активное поглощение глюкозы формирующейся плацентой и периферическими тканями при значительном снижении глюконеогенеза в печени, что нередко является причиной тяжелых гипогликемических состояний, особенно в утренние часы. В то же время, токсикоз первой половины беременности может явиться причиной быстрого развития диабетического кетоацидоза.

Нарастающие концентрации плацентарных гормонов, факторов роста и цитокинов во II и III триместрах беременности способствуют формированию и прогрессированию инсулинорезистентности (ИР) у матери, что требует своевременного увели-

чения дозы вводимого инсулина для предотвращения опасной для плода гипергликемии. ИР повышает риск развития кетоацидоза во второй половине беременности, особенно на фоне интеркуррентных заболеваний или приема лекарственных препаратов, снижающих тонус матки при угрозе преждевременных родов. Беременные с СД типа 2 обычно имеют инсулинорезистентность и ожирение до зачатия, что также существенно затрудняет достижение оптимального уровня гликемии.

Для матери и ребенка исход прегестационного СД любого типа зависит от степени компенсации углеводного обмена, достижение которой абсолютно невозможно без постоянного и правильного самоконтроля гликемии.

В течение всей беременности необходим ежедневный самоконтроль гликемии не только перед каждой едой для расчета дозы препрандиального инсулина, но и на пике постпрандиальной

гликемии для немедленной коррекции гипо- и гипергликемии [4]. У беременных максимальное всасывание углеводов происходит на 70 ± 13 минуте после приема пищи [7], то есть пик постпрандиальной гликемии сдвинут на более раннее время. У здоровых женщин различия во времени пиков максимального всасывания глюкозы абсолютно не отражаются на уровне постпрандиальной гликемии, так как все колебания уровня глюкозы своевременно обеспечиваются секрецией необходимого количества собственного инсулина. При наличии СД время пиков всасывания углеводов не только колеблется от 70 до 90 минут [10], но и подвержено значительной индивидуальной и интраиндивидуальной вариабельности (рис. 1).

Так, на рисунке 1 представлены собственные данные суточного мониторинга глюкозы у беременной с СД типа 1. Несмотря на одни и те же часы начала приема пищи, одинаковой по составу

гинекология

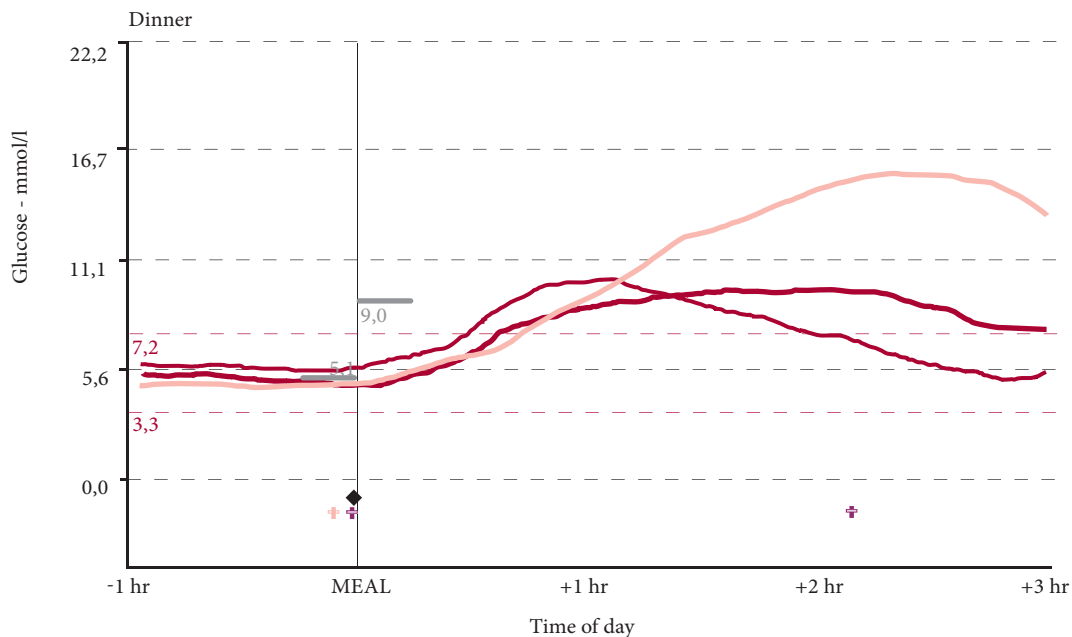


Рис. 1. Время пиков постпрандиальной гликемии после обеда у беременной с СД типа 1 в течение 3-х дней наблюдения

ву и количеству углеводов, время наступления пиков постпрандиальной гипергликемии изо дня в день различается, что требует обязательного контроля и коррекции гликемии дополнительными инъекциями инсулина.

Жесткие требования к уровню гликемии при беременности и нефизиологичный путь введения инсулина на любых сроках гестации создают угрозу развития гипогликемий, опасных не только для матери, но и для ребенка, так как способствуют внутриутробной задержке развития плода. Кроме того, частые, даже легкие гипогликемии сопровождаются длительной рикошетной гипергликемией и являются причиной развития многоводия, отечности и макросомии плода [4].

К сожалению, даже восьмикратный ежедневный контроль гликемии и HbA1c, используемые для оценки компенсации углеводного обмена во время беременности, не отражают всю вариабельность гликемии в течение дня и истинную частоту эпизодов гипогликемий. В настоящее время именно вариабельность гликемии, а особенно постпрандиальной, считается основной причиной развития

макросомии плода и связанных с ней осложнений [11–13].

Несовершенство фармакокинетики и фармакодинамики практически всех генно-инженерных инсулиновых препаратов, особенно проявляющееся во время беременности, является объективной причиной значительной вариабельности гликемии.

Так, используемая больными СД типа 1 стандартная схема интенсифицированной базально-болюсной инсулинотерапии в режиме многократных ежедневных подкожных инъекций инсулина (МПИИ) представляет собой комбинацию двух инъекций инсулина продленного действия (ПИ) и, как минимум, трех инъекций короткого (КИ) перед основными приемами пищи. Для обеспечения целевой гликемии режим МПИИ генно-инженерными человеческими инсулинами не всегда эффективен и безопасен, а иными словами, для стабильного поддержания компенсации углеводного обмена во время беременности, как правило, недостаточен.

Так, для дополнительной коррекции гипергликемии частота инъекций КИ может увеличиваться при беременности до 5–6 и бо-

лее раз в сутки. Прежде всего, большинству женщин в этот период требуется дополнительная инъекция КИ в ранние утренние часы для коррекции гипергликемии, обусловленной феноменом «утренней зари». Кроме того, во время беременности особенности фармакокинетики и фармакодинамики препрандиальных препаратов инсулина по целому ряду причин препятствуют достижению целевой гликемии после приема пищи. Так, пик действия КИ обычно наступает через 2–3 часа после его введения, тогда как у беременных самая высокая постпрандиальная гликемия регистрируется через 70–90 минут после приема пищи [10]. Введение больших доз КИ перед едой может привести к резкому снижению гликемии через 3–4 часа после приема пищи. Следовательно, во избежание гипогликемии в эти часы требуется дополнительный прием пищи, подъем гликемии после которого непредсказуем. В свою очередь, подобные «перекусы» не только провоцируют гипергликемию перед следующим приемом пищи, но и способствуют нежелательной прибавке в весе. Кроме того, КИ необходимо вводить за 20–30



минут, а во II и III триместрах – за 40–60 минут до приема пищи, что создает дополнительные неудобства для беременной и снижает качество ее жизни.

Современные инсулины ультракороткого действия более близко имитируют прандиальную секрецию инсулина и поэтому обладают рядом преимуществ по сравнению с короткими человеческими генно-инженерными инсулинами. Преимущества инсулина НовоРапид® в сравнении с короткими генно-инженерными инсулинами:

- улучшает и поддерживает уровень HbA1c без повышения риска тяжелых гипогликемий [14, 15];
- улучшает постпрандиальный контроль гликемии у пациентов с СД [16];
- обеспечивает плавный контроль гликемии в течение 24 часов [16];
- значительно снижает риск тяжелых и ночных гипогликемий [17];
- может вводиться до, во время и сразу после приема пищи [18];
- безопасен [19] и эффективен [20, 21] в помповой терапии.

Были проведены клинические исследования у беременных. В первую очередь оценивалась безопасность применения инсулина НовоРапид® у беременных.

S. Heller and etc. (2010) провел анализ результатов рандомизированных исследований, в котором оценивались течение беременности и ее исходы у пациенток с СД типа 1 на фоне терапии инсулином НовоРапид® в сравнении с терапией человеческим инсулином короткого действия. Результаты исследований показали, что при назначении инсулина НовоРапид® во время планирования и на ранних сроках беременности риск развития тяжелых гипогликемий существенно снижается по сравнению с человеческим инсулином короткого действия. При назначении инсулина НовоРапид® до беременности частота тяжелых гипогликемий была существенно ниже и составила 0,9 эпизода у пациента в год, в сравнении с терапией человеческими инсулинами короткого действия, у которых риск составил 2,4 эпизода у пациента в год. Дан-

ное соотношение сохранилось и в первой половине беременности, с последующим снижением частоты тяжелых гипогликемий во второй половине беременности до 0,3 и 1,2 эпизода у пациента в год, соответственно. Такие же результаты наблюдались и во второй группе пациенток, включенных в исследование уже на ранних сроках беременности: риск тяжелых гипогликемий было значительно ниже на фоне терапии инсулином НовоРапид® в сравнении с терапией человеческим инсулином короткого действия. Таким образом, терапия инсулином НовоРапид® при планировании и во время беременности существенно снижает риск развития тяжелых гипогликемий [22].

Для оценки эффективности инсулина НовоРапид® во время беременности было проведено крупномасштабное рандомизированное многоцентровое мультинациональное открытое клиническое исследование с параллельными группами [23]. Целью данного исследования было сравнение безопасности и эффективности инсулинов НовоРапид® и человеческого инсулина короткого действия в базис-болюсном режиме с инсулином НПХ у пациенток с СД типа 1. Кроме того, оценивались исходы беременности: рождение живого и здорового ребенка в срок, частота выкидышей и преждевременных родов, частота врожденных пороков развития плода.

В исследовании приняли участие 322 женщины с сахарным диабетом типа 1 из 18 стран. На момент включения в исследование пациентки были беременны (срок гестации < 10 недель), либо планировали беременность. Уровень HbA1c ≤ 8% на момент подтверждения беременности. В результате рандомизации 157 женщин в течение беременности получали инсулин аспарт и НПХ, а 165 – актрапид и НПХ.

Результаты исследования. Эффективность – около 80% всех пациенток достигли целевого уровня HbA1c без достоверного отличия между группами. Однако средний уровень гликемии после завтрака в первом ($p = 0,044$)

и третьем триместрах ($p = 0,0007$) достоверно был ниже в группе аспарт/НПХ. Риск тяжелой гипогликемии был ниже на 28% у беременных, получающих инсулин аспарт, а риск ночной гипогликемии в этой группе был ниже на 52%, чем в группе актрапид/НПХ (RR 0,48 [0,20–1,14]).

Риск малых гипогликемических эпизодов был сопоставим в обеих группах.

Кроме того, на фоне терапии инсулином НовоРапид® во время беременности не увеличивалась выработка антител к инсулину, а также инсулин не проникал через плаценту. В послеродовом периоде и во время лактации инсулин НовоРапид® может применяться без ограничений [23].

Вариабельность абсорбции инсулина НПХ из места инъекции колеблется от 10 до 52% и, тем самым, обуславливает непредсказуемость его действия и высокую вероятность развития гипогликемии [25, 26]. Скорость абсорбции НПХ зависит от многих факторов, в частности, от дозы вводимого инсулина, толщины подкожно-жировой клетчатки, состояния микроциркуляции, физической активности и др. [24].

Гипогликемические состояния являются самым опасным последствием вариабельности абсорбции НПХ из места инъекции. При раннем токсикозе беременных и незапланированных физических нагрузках у женщин, получающих НПХ, часто возникают гипогликемии различной степени тяжести. Снижение дозы НПХ перед сном для предотвращения гипогликемии в ночные часы уменьшает инсулинемию в раннее утреннее время и ведет к значительному проявлению «феномена утренней зари». Введение инсулина НПХ перед сном часто является причиной ночных гипогликемий, так как пик его действия приходится именно на 3–4 часа ночи, когда потребность в инсулине минимальна [28]. Кроме того, в месте инъекции образуется подкожное депо инсулина, что, в свою очередь, снижает прогнозируемость времени его действия и тоже повы-

ЖЕНКОМОС

шает риск развития гипогликемии. Большое количество инъекций инсулина с различной продолжительностью действия рано или поздно приводит к наслоению их пиков действия, усиливает вариабельность гликемии и повышает риск развития неожиданных гипогликемий в разное время суток. Пролонгированные аналоги инсулина (детемир (Левемир®), гларгин (Лантус®) являются беспиковыми препаратами. При правильной титрации доз этих инсулинов риск ночных гипогликемий, несомненно, снижается. Однако полная безопасность применения этих пролонгированных аналогов инсулина при беременности пока не доказана. В настоящее время ведется открытое широкомасштабное контролируемое рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности препарата детемир у беременных с СД типа 1. Данное исследование стало возможным в связи с низким митогенным индексом детемира (11 vs. 783 у гларгина). Действие детемира за счет меньшей вариабельности абсорбции препарата более предсказуемо, чем всех остальных ПИ. Однако официального разрешения на применение даже этого продленного аналога инсулина во время беременности пока нет.

Таким образом, гормональные и метаболические изменения в организме беременной с СД сопровождаются постоянным изменением потребности в экзогенном инсулине и, соответственно, необходимостью гибкой коррекции доз вводимого инсулина. Все перечисленные выше особенности действия аналогов человеческого инсулина представляют несомненный интерес для их применения у беременных. Однако, несмотря на все достижения фармакологической промышленности, «идеального» препарата инсулина с физиологическим профилем действия, соответствующим индивидуальным потребностям пациента в инсулине в течение всех суток на фоне меняющихся жизненных обстоятельств и характера пита-

ния, пока не существует. В связи с этим повседневная жизнь больных СД типа 1, а тем более беременных, должна быть максимально подстроена под режим инсулинотерапии, чтобы свести к минимуму эпизоды гипо- и гипергликемии.

Исследование DCCT (1983–1993) доказало, что достижение оптимальной компенсации углеводного обмена во время беременности возможно только с помощью интенсифицированной инсулинотерапии (ИТ). По сравнению с традиционной, именно интенсифицированная ИТ в наибольшей степени позволяет имитировать секрецию инсулина у здорового человека. Частота инъекций инсулина у больных СД типа 1 при беременности достигает 6–8 и более раз в сутки. Помимо многократных инъекций инсулина, для поддержания нормогликемии в этот период требуется постоянный самоконтроль гликемии (≥ 8 –10 раз/сут.), скрупулезный подсчет количества углеводов в каждый прием пищи, учет планируемой физической нагрузки перед введением короткого и пролонгированного инсулинов. Однако даже такая ежедневная, кропотливая работа по обеспечению компенсации СД далеко не всегда способна преодолеть индивидуальные и интраиндивидуальные фармакокинетические особенности инсулиновых препаратов, которые, несмотря на все усилия врачей и больных, часто являются причиной непредсказуемых и опасных колебаний гликемии. Кроме того, постоянные расчеты, самоконтроль гликемии и многократные инъекции инсулина в совокупности с чувством страха за последствия неточных действий снижают качество жизни беременной и нередко приводят к нервным срывам.

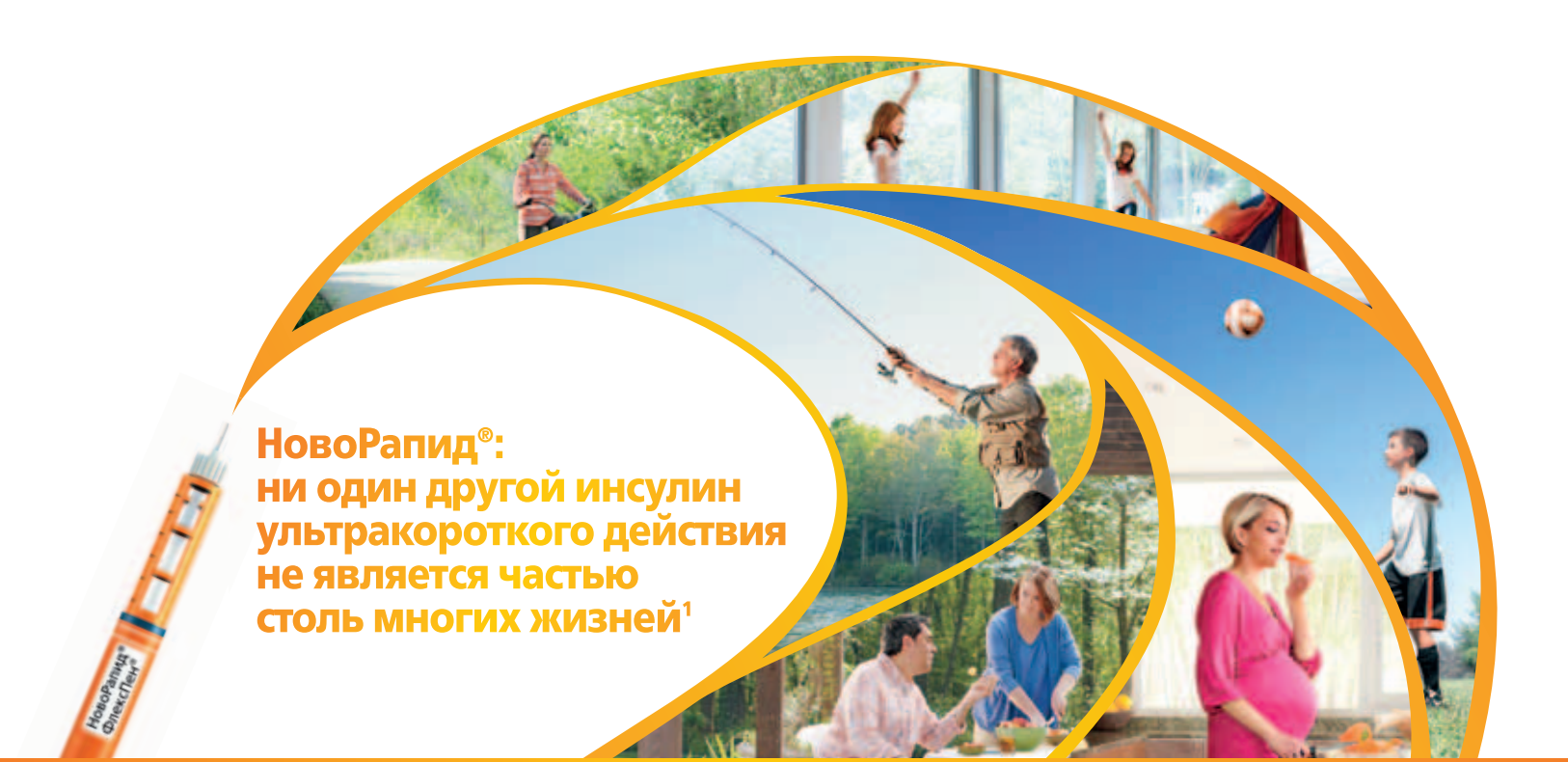
Учитывая все изложенные выше факты и отсутствие «идеального» препарата инсулина, вопрос об иных способах введения инсулина в организм при беременности становится особенно актуальным.

Альтернативой МПИИ является помповая инсулинотерапия или постоянная подкожная инфузия

инсулина (ППИИ). Все известные преимущества этого способа введения инсулина оказались особенно важными при беременности.

Так, при режиме ППИИ доставка инсулина в организм осуществляется инсулиновым дозатором (помпой) по базис-болюсному принципу. При этом используется только один тип инсулина – КИ или УКИ, непрерывное поступление которых в кровь обеспечивает постоянно меняющуюся потребность больного в инсулине в каждую единицу времени.

Базисный принцип работы помпы основывается на круглосуточной автоматической подаче микродоз КИ каждые несколько минут (в зависимости от используемой модели инсулиновой помпы), что максимально точно имитирует его секрецию здоровой поджелудочной железой, особенно при применении УКИ [25, 29]. Скорость подачи инсулина программируется в соответствии с уровнями гликемии между приемами пищи и может быть изменена с учетом индивидуальных особенностей углеводного обмена и режима дня пациента. С учетом индивидуальных потребностей в инсулине в течение суток инсулиновая помпа позволяет запрограммировать сразу несколько базальных профилей. Это снижает риск развития гипогликемии в ночное время и/или вне приема пищи, а также позволяет избежать «феномена утренней зари». Метод ППИИ позволяет пациенту в любой момент времени самостоятельно увеличить или уменьшить количество поступающего инсулина (временный базальный профиль), например, в период болезни или при повышенной физической активности. Идеальное распределение общей дозы инсулина в течение суток и отсутствие его подкожного депо (как при МПИИ) уменьшают суточную потребность в инсулине. Это обстоятельство снижает риск гипогликемий, исключает необходимость приема пищи при отсутствии голода, позволяет избежать инсулинорезистентности и значительной прибавки в весе.



НовоРапид®: ни один другой инсулин ультракороткого действия не является частью столь многих жизней¹

Самый назначаемый инсулин ультракороткого действия в мире¹, с более чем 10-летним опытом клинического применения².

- Показан к применению на каждом этапе жизни с диабетом: у детей с 2-х лет, у беременных женщин, у пожилых пациентов^{2,3}.
- Помогает пациентам достичь и поддерживать целевые значения гликемии⁴.
- Достоверно снижает риск тяжелых ночных гипогликемий на 72% в сравнении с человеческим инсулином^{5,6}.
- Возможность пре- и пост-прандиального введения позволяет пациентам проводить терапию в соответствии с их образом жизни⁷.
- ФлексПен®: доверие миллионов пациентов во всем мире^{8,9}.

Краткая информация для специалистов по применению препарата НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® (более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению).

МНН: Инсулин аспарт

Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина короткого действия.

Код АТХ – А10AB05.

Форма выпуска: Раствор для подкожного и внутривенного введения 100 ЕД/мл. Картриджи (Пенфилл®) 5x3 мл, шприц-ручки (ФлексПен®) 5x3 мл.

Показания к применению: Сахарный диабет.

Противопоказания: Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата. Гипогликемия.

Не рекомендуется применять НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® у детей до 2 лет, т. к. клинические исследования у них не проводились.

Способ применения и дозы: НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® предназначен для подкожного и внутривенного введения. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® может также использоваться для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий в инсулиновых насосных системах. Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае на основании уровня глюкозы в крови. Обычно НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® используют в сочетании с препаратами инсулина средней продолжительности или длительного действия, которые вводят как минимум 1 раз в сутки. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® следует вводить непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить сразу после приема пищи. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® вводится подкожно в область передней брюшной стенки, бедра, плеча или ягодицы. Места инъекций в пределах одного и того же участка тела нужно регулярно менять.

Как и при использовании любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Тем не менее, более быстрое начало действия по сравнению с

растворимым человеческим инсулином сохраняется независимо от локализации.

Побочные действия: Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является гипогликемия. При лечении инсулином могут наблюдаться местные аллергические реакции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® можно назначать при беременности. НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® может применяться в период грудного вскармливания, т. к. введение инсулина женщине в период кормления грудью не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина.

Условия хранения: Список Б.

До начала использования НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® хранить при температуре от 2°C до 8°C.

Используемый НовоРапид® Пенфилл®/НовоРапид® ФлексПен® хранить при температуре не выше 30°C в течение 4-х недель.

Регистрационный номер:

НовоРапид® Пенфилл® ПН: 012703/01 от 02.12.2009, НовоРапид® ФлексПен® ПН: 016171/01 от 01.12.2009.

Срок годности: 30 месяцев.

Ссылки: 1. IMS Health Inc. IMS MIDAS (MAT Q2 2010). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата НовоРапид® Пенфилл®. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата НовоРапид® ФлексПен®. 4. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J., Levy J.C., Darbyshire J.L., Keenan J.F., Paul S.K. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2009; 361(18): 1736-1747. 5. Heller S.R., Colaguri S., Vaaler S., Wolfenbittel B.H.R., Koelendorf K., Friberg H.H., Windfeld K., Lindholm A. Hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(7):769-775. 6. Data on file. Novo Nordisk Inc, Princeton, NJ. 7. Brunner G.A., Hirschberger S., Sendlhofer G., Wutte A., Ellmerer M., Balent B., Schaupp L., Krejs G.J., Pieber T.R. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17(5):371-375. 8. Estimated number of patients using FlexPen®, based on worldwide sales in number of packs sold, IMS MIDAS WorldWide data for Q2'10 and Daily Defined Dosage (DDD) for insulin as issued by WHO. 9. Reimer T. et al. Instruction time, intuitiveness and Patient Acceptance of a Prefilled and a Reusable Insulin Delivery Device-The NovoMix® 30 FlexPen® and the HumPen® Luxura™. *ADA Abstract Book* 2007;56(Suppl1):A2101-PQ. Abstract pending publication.

При использовании помпы постпрандиальные колебания гликемии нивелируются болюсным введением инсулина, которое также программируется индивидуально в зависимости от вида принимаемой пищи.

«Нормальный» болюс обычно вводится на тот прием пищи, в котором явно преобладают углеводы, а также с целью снижения выявленной при самоконтроле гипергликемии.

«Пролонгированный» болюс позволяет вводить запрограммированную дозу в период выбранного времени от 30 минут до 8 часов. «Многоволновой», или болюс «двойной волны» включает оба предыдущих болюса, а именно «нормальный» и «пролонгированный», долевое распределение которых индивидуально рассчитывается пациентом в зависимости от состава планируемой к приему пищи. «Пролонгированный» и «многоволновой» болюсы незаменимы при сложном составе пищи, богатой белком и жиром, гастропарезе, раннем токсикозе беременных, а также при необходимости постепенного снижения гипергликемии. Использование различных видов болюсного введения инсулина обеспечивает пациентам высокую степень свободы в повседневной жизни и позволяет гибко корректировать постпрандиальную гликемию.


Несомненным преимуществом ППИИ является уменьшение локальнозависимой вариабельности всасывания инсулина из места инъекции, так как инфузия инсулина в течение 2–3 дней производится в одно и то же место.

Таким образом, помповая инсулинотерапия в значительной степени позволяет преодолеть известные недостатки режима МПИИ, которые особенно опасны в период беременности, а достоинства данного способа введения инсулина очевидны. Прежде всего, гибкий режим введения инсулина позволяет сразу реагировать на постоянно меняющуюся потребность в инсулине. Так, наличие технической возможности немедленно отключать любой режим введения инсулина в случае экс-

тренной необходимости (рвота при раннем токсикозе, незапланированная физическая нагрузка, гастропарез и пр.) снижает до минимума риск гипогликемий. Использование помповой инсулинотерапии позволяет обеспечить компенсацию СД даже у беременных с гастропарезом. При невозможности обеспечить ППИИ у больной гастропарез является абсолютным противопоказанием к беременности. Использование различных болюсных режимов при приеме смешанной пищи снижает резкие колебания постпрандиальной гликемии, являющихся основным фактором риска развития макроэмболии плода со всеми вытекающими последствиями. Особые возможности базального режима инсулинотерапии при использовании помпы позволяют полностью ликвидировать «феномен утренней зари», нормализовать сон и тем самым улучшить психоэмоциональное состояние беременной. Сохранение в памяти помпы последних болюсов позволяет правильно изменить дозу инсулина для коррекции гликемии в последующие дни. Важно подчеркнуть, что при угрозе преждевременных родов или экстренном родоразрешении помповая терапия позволяет быстро и эффективно корригировать режим базальной инсулинотерапии, обеспечивая у матери нормогликемию. Поддержание у беременной с СД нормальных значений гликемии в период рождения ребенка предотвращает развитие у него гипогликемии новорожденных, которые не только крайне отрицательно сказываются на состоянии ЦНС детей, но нередко заканчиваются фатально. Более низкая суточная доза инсулина на помповой терапии во второй половине беременности способствует меньшей прибавке в весе и более быстрому восстановлению исходной формы у женщины после родов. Временное снижение дозы базального инсулина или его полное отключение после родов снижает риск гипогликемии и рикошетной гипергликемии в послеродовом периоде, что является залогом успешного становления лактации.

Одним из немногих побочных явлений, связанных с применением ППИИ, является риск быстрого развития кетоацидоза на фоне технической неисправности инсулинового дозатора (неадекватная работа помпы, окклюзия или отсоединение катетера) или инфицирования кожных покровов [30]. Резкое прекращение подачи инсулина или нарушение его абсорбции немедленно приводят к абсолютному дефициту инсулина в организме и угрожающим жизни метаболическим расстройствам. Всего через 2 часа после прекращения поступления инсулина из помпы в крови резко повышается содержание глюкозы и 3-гидроксибутирата [30, 31]. Риск развития кетоацидоза при ППИИ, обусловленный техническими причинами, можно исключить или значительно снизить. Регулярный самоконтроль гликемии, а также ежедневный осмотр места введения канюли и катетера позволяют быстро заподозрить опасность. Беременные, специально обученные тактике поведения в нестандартных ситуациях при режиме ППИИ, быстро принимают необходимые меры, которые легко позволяют избежать развития кетоацидоза [30].

Учитывая все перечисленные обстоятельства, переводить на помповую инсулинотерапию можно только обученных, хорошо ориентирующихся в лечении СД и, что очень важно, высоко мотивированных именно на данный вид терапии пациенток.

Таким образом, в настоящее время инсулиновая помпа является наиболее эффективным средством, обеспечивающим уровень инсулинемии, максимально приближенный к постоянно меняющимся потребностям организма. Режим ППИИ позволяет поддерживать стабильную компенсацию СД в течение всей беременности без риска гипогликемий и при минимальной вариабельности гликемии. У женщин с прегестационным СД использование режима ППИИ приводит к существенному улучшению исходов беременности, как для матери, так и для ребенка. 



Литература

19. *Bottoms S.F., Welch R.A., Zador I.E., Sokol R.J.* Limitations of using maximum vertical pocket and other sonographic evaluations of amniotic fluid volume to predict fetal growth: Technical or physiologic? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986. Vol. 155. № 1. P. 154–158.
20. *Hill L.M., Breckle R., Thomas M.L., Fries J.K.* Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome // *Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 69. № 1. P. 21–25.
21. *Sivit C.J., Hill M.C., Larsen J.W., Lange I.M.* Second-trimester polyhydramnios: Evaluation with U/S // *Radiology.* 1987. Vol. 165. № 2. P. 467–469.
22. *Rutherford S.E., Phelan J.P., Smith C.V., Jacobs N.* The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume: An adjunct to antepartum fetal heart rate testing // *Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 70. № 3. P. 353–356.
23. *Phelan J.P., Smith C.V., Broussard P., Small M.* Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36–42 weeks gestation // *J. Reprod. Med.* 1987. Vol. 32. № 7. P. 540–542.
24. *Phelan J.P., Martin G.I.* Polyhydramnios: fetal and neonatal implications // *Clin. Perinatol.* 1989. Vol. 16. № 4. P. 987–994.
25. *Carlson D.E., Platt L.D., Medearis A.L., Horenstein J.* Quantifiable polyhydramnios: diagnosis and management // *Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 75. № 6. P. 989–993.
26. *Аккерман Л.И.* Определение срока беременности и даты родов путем измерения общего внутриматочного объема с помощью ультразвука // *Акуш. и гинекол.* 1983. № 8. С. 9–12.
27. *Ордынский В.Ф.* Эхографическая оценка количества околоплодных вод у беременных, больных сахарным диабетом // *Ультразв. диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* 1993. № 2. С. 39–44.
28. *Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В.* Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. М: Медицина, 1990.
29. *Михайлов А.В.* Ультразвуковая диагностика иммунного и неиммунного отека плода // *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. Том II. М.: Видар, 1996. С. 164–180.*

Н.Ю. Арбатская, И.Ю. Демидова

Рациональная инсулинотерапия сахарного диабета во время беременности

1. *Kitzmler J.L., Buchanan T.A., Kjos S., Combs C.A., Ratner R.E.* Pre-conception care of diabetes, congenital malformation, and spontaneous abortions (Technical Review) // *Diabetes Care.* 1996. Vol. 19. P. 514–541.
2. *Ray J.G., O'Brien T.E., Chan W.S.* Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis // *QJM.* 2001. Vol. 94. P. 435–444.
3. *Gabbe S.G., Graves C.* Management of diabetes mellitus complicating pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. P. 857–868.
4. *Kitzmler J.L., Block J.M., Brown F.M., Catalano P.M., Conway D.L., Coustan D.R., Hoffman L.D., Inturrisi M., Jovanovic L.B., Kjos S.I., Knopp R.H., Montoro M.N., Ogata E.S., Paramsothy P., Reader D.M., Rosenn B.M., Thomas A.M.* Management of Preexisting Diabetes and Pregnancy. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2008.
5. *Fetita L.S., Sobngwi E., Serradas P., Calvo E., Gautier J.F.* Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 3714–3724.
6. *Parretti E., Mecaci F., Papini M., Cioni R., Carignani L., Mignosa M., La Torre P., Mello G.* Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 1319–1323.
7. *Yogev Y. et al.* Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 949–953.
8. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2009.*
9. *Kauffman R.P.* The Diabetes in Pregnancy Dilemma: Leading Change with Proven Solutions // *J. Am. Med. Assoc.* 2006. Vol. 296. P. 1530–1531.
10. *Yogev Y., Chen R., Ben-Haroush A., Phillip M., Jovanovic L., Hod M.* Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 101. P. 633–638.
11. *Nordsrom L., Spetz E., Wallstrom K., Walinder O.* Metabolic control and pregnancy outcome among women with insulin-dependent diabetes mellitus // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1998. Vol. 77. P. 284–289.
12. *Jovanovic L., Peterson C.M., Reed G.F. et al.* Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: The diabetes in early pregnancy study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991. Vol. 164. P. 103–111.



Литература

13. Ben-Haroush A., Yogev Y., Chen R., Rosem B., Hod M., Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 576–581.
14. Raskin P. et al. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes // *Diabetes care.* 2000. Vol. 23. P. 583–588.
15. Home P. et al. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabet. Med.* 2000. Vol. 17. P. 762–770.
16. Home P., Lindholm A., Hylleberg B., Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. № 11. P. 1904–1909.
17. Heller S., Colagiuri S., Vaaler S., Wolfenbuttel B.H. et al. Reduction of hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind randomized crossover trial in type 1 diabetes // *Diabetic Med.* 2001. P. 255–267.
18. Jovanovic L., Giammattei J. et al. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size // *Clin. Therapeutics.* 2004. Vol. 26. № 9. P. 1492–1497.
19. Bode B. et al. Efficacy, safety and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 69–72.
20. Bode B. et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. P. 439–444.
21. Weinzimmer S. et al. A randomized trial comparing continuous insulin infusion aspart vs. insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. P. 210–215.
22. Heller S. et al. Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 473–477.
23. Mathiesen E.R. et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 771–776.
24. Gin H., Hanaire-BROUTIN H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin // *Diabetes Metab.* 2005. Vol. 31. P. 7–13.
25. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C., Porcellati F. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. P. 2142–2148.
26. Schlitz H.E., van Hiekerk N., Meyer B.N., Rosenkranz B. An assessment of the variability in the pharmacodynamics (glucose lowering effect of HOE901 compared to NPH and ultralente human insulin using the euglycemic clamp technique) // *Diabetologica.* 1999. Vol. 42. Suppl 1. P. 882.
27. Anderson J., Brunelle R., Koivisto V. et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. P. 265–270.
28. Lalli C., Ciofetta M., Del Sindaco P. et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. P. 468–477.
29. Lauritzen T., Pramming S., Deckert T., Binger C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabetologia.* 1983. Vol. 24. P. 326–329.
30. Castillo M.J., Scheen A., Lefebvre P.J. Treatment with insulin infusion pumps and ketoacidotic episodes: from physiology to troubleshooting // *Diabetes Metab. Rev.* 1995. Vol. 11. P. 161–177.
31. Pfitzner J., Forst T., Butzer R. et al. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during development of ketosis in patients on insulin pump therapy // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23. P. 1124–1129.

Н.Ю. Арбатская

Планирование беременности у женщин, страдающих сахарным диабетом

1. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. № 7. P. 539–553.
2. American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. Third Ed. 2000. 175 p.
3. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. Preconception care of women with diabetes // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. Suppl. 1. P. S65–S68.
4. Diabetes care and research in Europe. The St. Vincent Declaration Action Program. A french adaptation by the Conseil Supérieur du Diabète // *Diabet. Metab.* 1992. Vol. 18. № 5. P. 334–377.