



Т.Н. АХМЕТЗЯНОВА, Ф.В. ВАЛЕЕВА, Л.Т. БАРЕЕВА, Г.Р. ГАЗИЗОВА, А.А. АБАКУМОВА

УДК 615.03:616.43

Казанский государственный медицинский университет

Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Собственный опыт лечения больных сахарным диабетом инсулином в виде постоянной подкожной инфузии с помощью носимого дозатора

Ахметзянова Талия Нурулловна

врач-эндокринолог диабетологического центра

420064, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138, тел. 8-917-399-02-89, e-mail: taliya.ach@mail.ru

Последние 20 лет ведутся дебаты о том, какой способ введения инсулина является наиболее современным и оптимальным: помповая или интензивная инсулинотерапия. Клинические наблюдения авторов, посвященные сравнению эффективности методов инсулинотерапии, показали улучшение средних показателей гликемии, гликозилированного гемоглобина в группах, использующих инсулиновую помпу, по сравнению с группой больных, получающих интенсифицированную инсулинотерапию.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулиновая помпа.

T.N. AKHMETZYANOVA, F.V. VALEEVA, L.T. BAREEVA, G.R. GAZIZOVA, A.A. ABAKUMOV

Kazan State Medical University

Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan

Own experience in treating patients with diabetes mellitus in the form of continuous subcutaneous insulin infusion with portable dispenser

Over the past 20 years debated about which approach is the most modern and best way to deliver insulin: insulin pump therapy or intensive. Clinical trials that compared the effectiveness of insulin pump therapy showed improvement in average blood glucose, glycosylated hemoglobin in groups, using an insulin pump, compared with the group on intensified insulin therapy.

Keywords: diabetes mellitus, insulin pump.

Всем известно, что сахарный диабет представляет собой сложное хроническое заболевание, которое требует специального подхода в методах профилактики и лечения. В 90-е годы было накоплено достаточно знаний о влиянии близкого к нормальному уровня гликемии на развитие хронических сосудистых осложнений СД I типа. В 1993 г. были получены данные исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial исследование по контролю диабета и его осложнений). В исследование вошел 1441 больной СД I типа, из них 726 — без признаков диабетических микроангиопатий и 715 больных с микроальбуминурией и начальными проявлениями ретинопатии. Пациенты находились под наблюдением в среднем

6,5 года. По результатам исследования, в группе больных на интензивной инсулинотерапии (3 и более инъекций инсулина в день или введение инсулина при помощи помпы), у которых была хорошая компенсация углеводного обмена, риск развития микроальбуминурии был ниже на 39%, ретинопатии — на 76%, протеинурии — на 54%, нейропатии — на 60%, чем в группе больных, находящихся на традиционной инсулинотерапии (1-2 инъекции инсулина в день). Также было показано, что компенсация диабета положительно влияет на снижение развития и прогрессирования диабетической нефропатии (на 58-70%). Таким образом, было доказано, что длительная стойкая компенсация диабета замедляет или предотвращает развитие и прогрес-

сирование микрососудистых осложнений сахарного диабета. Поэтому главную цель лечения СД I типа определили как «максимально допустимую нормализацию гликемии для профилактики сосудистых осложнений». Единственным отрицательным результатом DCCT было трехкратное увеличение частоты тяжелых гипогликемий. Причем 55% эпизодов гипогликемий приходились на период сна. Таким образом, риск развития гипогликемий стал ограничением интенсификации инсулинотерапии. Дальнейшее совершенствование инсулинотерапии с целью достижения нормогликемии привело к развитию применения постоянных подкожных введений инсулина при помощи инсулиновых помп [1].

Клинические испытания, посвященные сравнению эффективности помповой инсулинотерапии, показали улучшение средних показателей гликемии в течение суток и снижение колебаний сахара крови, гликированного гемоглобина в группах, использующих инсулиновую помпу, по сравнению с группой на интенсифицированной инсулинотерапии. Мета-анализ показал, что на помповой терапии показатели среднесуточной концентрации глюкозы в крови улучшились в среднем на 0,9 ммоль/л (95%, 0,5-1,2), гликированного гемоглобина — 0,5% (95%, 0,2-0,7, $P < 0,001$). Например, в исследовании DCCT средний уровень гликированного гемоглобина были ниже на 0,2-0,4% у пациентов, использующих инсулиновую помпу. В этих исследованиях также выявлено значительное сокращение среднесуточной дозы инсулина, в среднем на 14%, что составило 7,3 единицы в день (95%, 4,1-10,6) [1].

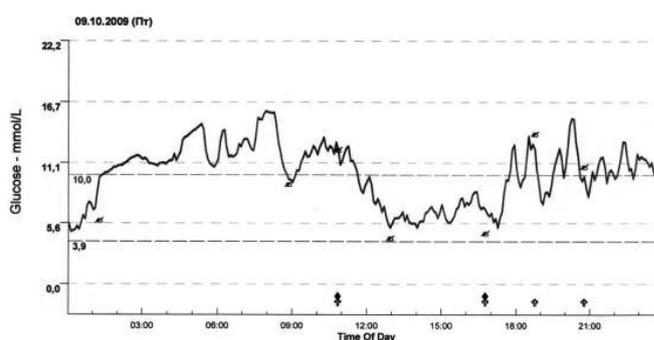
В исследовании Тронько Н.Д. и др. был проведен анализ коэффициента чувствительности к инсулину на двух схемах инсулинотерапии. Была отмечена положительная динамика уровня чувствительности к инсулину и снижение суточной дозы инсулина на фоне помповой терапии. Коэффициент чувствительности в начале исследования не отличался у пациентов обеих групп и составлял $1,68 \pm 0,23$ ммоль/л на фоне помповой инсулинотерапии и $1,82 \pm 0,43$ ммоль/л на интенсифицированной инсулинотерапии ($p > 0,1$). В конце исследования отмечено увеличение чувствительности к инсулину до $3,00 \pm 0,47$ ммоль/л ($p < 0,02$) на фоне непрерывной инфузии инсулина (НПИИ), а в группе пациентов на интенсифицированной инсулинотерапии показатель оставался на прежнем уровне $1,75 \pm 0,62$ ммоль/л ($p > 0,1$) [2].

Большая часть данных свидетельствует о том, что гипогликемия развивается заметно реже в группе пациентов, находящихся на непрерывной подкожной инфузии инсулина. В исследовании Vode et al., сообщается о 55 больных сахарным диабетом I типа, которые находились в течение одного года на режиме многократных инъекций и затем перешли на НПИИ. После проведения анализа развития эпизодов тяжелой гипогликемии спустя один и два года терапии с помощью инсулиновой помпы оказалось, что частота тяжелой гипогликемии стала меньше на 84 и 81% соответственно. Причем показатель гликированного гемоглобина был примерно одинаков для обоих видов лечения (7,7% — на режиме многократных инъекций и 7,4% — на фоне терапии помпой) [4]. В другом исследовании на подростках ABC (Adolescents Benefit from Control — преимущества контроля у подростков) были получены данные о более низком уровне тяжелых гипогликемий (на 50% меньше при НПИИ по сравнению с терапией многократными инъекциями инсулина), притом что значения HbA1c были ниже в группе с НПИИ (7,3% против 8,3) [5].

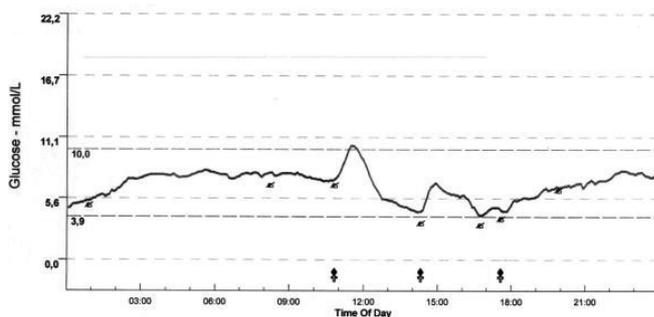
В настоящее время многие пациенты на терапии НПИИ используют инсулин лизпро. В работах Melki et al. сравнивалась эффективность использования инсулина лизпро по сравнению с инсулином-регуляр у пациентов, использующих инсулиновую помповую терапию. Было отмечено значительное снижение уровня гликированного гемоглобина, среднесуточной глике-

мии и, что особенно важно, постпрандиальной гликемии; при этом число эпизодов гипогликемии также было меньше [6]. В исследовании Maniatis et al. сравнивалась эффективность использования инсулина лизпро у детей и подростков с СД I типа, использующих инсулиновую помповую терапию. Было отмечено статистически недостоверное снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c с 8,5 до 8,3%, до и после начала терапии НПИИ инсулином лизпро. При этом число эпизодов тяжелых гипогликемий до и после начала помповой инсулинотерапии снизилось с 0,12 до 0,09 эпизодов на одного пациента в год [7].

Рисунок 1.
а) Суточное мониторирование глюкозы крови на интенсивной инсулинотерапии (а)



б) Суточное мониторирование глюкозы крови на фоне непрерывной подкожной инфузии инсулина (б)



Помповая инсулинотерапия является эффективным средством управления диабетом во время беременности. По данным Rudolf M., использование инсулиновой помпы у беременных с сахарным диабетом позволяет значительно снизить уровень среднесуточной гликемии с 7,5 до 5,7 ммоль/л. Уменьшение суточной дозы инсулина на фоне помповой терапии по сравнению с традиционными методами введения инсулина составляет 31% ($p < 0,002$) [8].

В настоящее время нами накоплен более чем 4-летний опыт применения инсулиновых помп в клинической практике. На помповую инсулинотерапию переведено 90 пациентов с сахарным диабетом 1 типа: 14% мужчин ($n=13$) и 86% женщин ($n=77$) в возрасте от 19 до 50 лет, длительностью сахарного диабета от 1 года до 23 лет. Из них 60 женщин установили инсулиновую помпу на время беременности, из которых 15 пациенток продолжают помповую инсулинотерапию после беременности. Коррекция базальной дозы инсулина осуществлялась на основании суточного мониторинга гликемии с помощью



системы непрерывного мониторинга гликемии Medtronic Minimed (СНМГ). С помощью СНМГ оценивались колебания уровня гликемии в течение суток: амплитуда колебаний глюкозы, количество пиков колебаний (экскурсий) глюкозы (гипер- и гипогликемические эпизоды) и их продолжительность. Под экскурсией глюкозы понимается колебание уровня гликемии вне установленного диапазона нормогликемии. За период нормо-гликемии принимался уровень глюкозы от 3,9 до 10,0 ммоль/л (B. Bode, 2005; I. Hirsch, 2000), за период гипергликемии — уровень глюкозы более 10 ммоль/л, период гипогликемии — уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л.

При переводе на НППИ базальную дозу инсулина до начала помповой терапии уменьшали на 40%. Вычисленная доза являлась стартовой и в дальнейшем титровалась в соответствии с показателями гликемии. До перевода на помповую терапию в школе диабета все пациенты прошли обучение по работе с помпой, проведен подбор коэффициента чувствительности и коэффициента на еду.

У всех пациентов после перевода на помповую терапию было достигнуто улучшение показателей углеводного обмена. Уровень гликемии натощак снизился с $7,1 \pm 2,18$ до $5,6 \pm 0,54$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень постпрандиальной гликемии (гликемия в течение 180 мин от начала приема пищи) уменьшился с $9,8 \pm 1,58$ до $7,4 \pm 1,6$ ммоль/л ($p < 0,002$). Среднесуточная гликемия до перевода на помповую терапию составляла $7,1 \pm 1,5$ ммоль/л. — минимальные значения были $3,0 \pm 0,54$ ммоль/л, максимальные — $13,9 \pm 3,87$. После перевода на помповую терапию среднесуточное значение гликемии снизилось до $6,2 \pm 0,87$ ммоль/л ($p < 0,007$), амплитуда колебания гликемии составила от $3,9 \pm 0,65$ до $9,4 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,001$). Также снизилась длительность эпизодов гипергликемии и гипогликемии с $22,4 \pm 11,8$ до $8,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$) и с $16,4 \pm 9,8$ до $7,1 \pm 3,6\%$ ($p < 0,002$) соответственно, увеличилась длительность нормогликемии с $58,7 \pm 10,8$ до $89,2 \pm 6,3\%$ ($p < 0,001$) в структуре суточного профиля гликемии. Снизилась частота гипогликемий с $3,4 \pm 1,6$ до $1,4 \pm 0,9$ ($p < 0,02$). Средняя доза инсулина до перевода на помпу составила $40,8 \pm 8,5$ ед., после перевода — $28,5 \pm 1,56$ ед. Среднесуточная доза инсулина снизилась на 30% ($p < 0,016$).

Наблюдалась также положительная динамика показателя гликированного гемоглобина. Уровень его исходно составлял от 7,3 до 12,4% (средние значения $9,48 \pm 1,7\%$), через 3 мес. после перевода на помповую терапию уровень гликированного гемоглобин в среднем составил $7,3 \pm 0,72\%$ ($p < 0,046$), что на 19% меньше исходного и говорит о достижении долгосрочной удовлетворительной компенсации углеводного обмена на НППИ.

Клиническое наблюдение

Пациент Д.А., 27 лет. Диагноз: Сахарный диабет I типа, средней тяжести, некомпенсированный. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторная форма. Длительность СД 2 года. Гликированный гемоглобин — 9,3%. Пациент до перевода на НППИ получал лантус — 28 ед./сут., хумалог — 8 ед. перед завтраком, 8 ед. перед обедом, 6 ед. перед ужином.

Перевод на помпу, подбор базальных доз инсулина, коэффициента на еду проводились амбулаторно в течение недели. С помощью суточного мониторинга уровня глюкозы крови оценивались показатели углеводного обмена до и после перевода на НППИ. Коррекция скорости введения инсулина осуществлялась на основании данных СНМГ.

По данным суточного мониторинга глюкозы крови, на фоне НППИ (рис.1) улучшились показатели среднесуточной гликемии с 9,5 до 7,4 ммоль/л, снизилась амплитуда колебаний гликемии в течение суток. Длительность периода нормоглике-

мии увеличилась в 1,5 раза — 50 до 80% в суточном профиле гликемии, длительность периода гипергликемии снизилась в 4 раза, абсолютное число пиков гипергликемии уменьшилось в 7 раз, что значительно снижает риск развития и прогрессирования микро-и макрососудистых осложнений диабета. Продолжительность эпизодов гипогликемии увеличилось незначительно, причем необходимо отметить, что эпизодов тяжелой гипогликемии не наблюдалось с 2 до 8% в суточном профиле гликемии. Гликированный гемоглобин снизился на 1,8% за 3 месяца на фоне помповой инсулинотерапии до 7,5%. Среднесуточная доза инсулина уменьшилась на 25%.

Таким образом, непрерывная подкожная инфузия инсулина позволяет достичь улучшения контроля углеводного обмена, обеспечивает уменьшение амплитуды колебания глюкозы крови, увеличение продолжительности нормогликемии и снижение длительности гипергликемии в суточном профиле гликемии. На фоне помповой инсулинотерапии была достигнута также долгосрочная компенсация углеводного обмена, что подтверждается снижением уровня гликированного гемоглобина. Важно подчеркнуть, что все пациенты отметили улучшение качества жизни и психосоциального благополучия.

ЛИТЕРАТУРА

1. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977-986.
2. Инсулиновая помпа — эффективный и безопасный способ лечения сахарного диабета 1 типа / Н.Д. Тронько, Ю.В. Сахарова, Ефимов А.С. // Семейная медицина. — 2008. — № 1.
3. Bode B.W., Steed R.D., Davidson P.C.: Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 19: 324-327, 1996.
4. Stuart A. Weinzimer, JoAnn H. Ahern, Elizabeth A. Doyle. Persistence of Benefits of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Pediatrics* 2004;114: 1601-1605.
5. Melki V., Renard E., Lassman-Vague V. et al. Improvement of HbA1c and Blood Glucose Stability in IDDM Patients Treated With Lispro Insulin Analog in External pumps. *Diabetes care*, 1998 Jun; 21 (6): 977-82.
6. Maniatis AK., Klingensmith GJ., Slover R.H., Mowry CJ., Chase H.P. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-6.
7. Rudolf M.C., Coustan D.R., Sherwin R.S., Bates S.E., Felig P., Genel M., Tamborlane W. V. Efficacy of the insulin pump in the home treatment of pregnant diabetics. *Diabetes* 30 (11): 891-895, 1981.