

Перспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков

Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Петеркова В.А.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

Адекватный гликемический контроль остается существенной проблемой для детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Использование новых аналогов инсулина и интенсифицированной инсулинотерапии не всегда позволяет достичь целевых значений гликемии и гликированного гемоглобина HbA_{1c}. В настоящее время помповая инсулинотерапия считается более эффективным средством для пациентов, позволяющим улучшить гликемический контроль.

Цель: оценить результаты гликемического контроля у детей и подростков, получающих помповую инсулинотерапию (СИИ).

Материалы и методы: в анализ вошли 173 пациента в возрасте 1,5–22 лет и длительностью заболевания 0,5–20 лет. Использовались инсулиновые помпы «MiniMed 508», «MiniMed 712», «MiniMed 722», «Accu Chek Spirit», «Accu chek D-Tron», «Dana Care II» и аналоги инсулина ультракороткого действия Аспарт и Лизпро. Самоконтроль гликемии осуществлялся 4–8 раз в сутки. Уровень гликированного гемоглобина определялся перед началом исследования и через 12, 24, 36 и 48 месяцев. Также анализировалась частота ДКА и тяжелых гипогликемий.

Результаты: уровень HbA_{1c} до начала терапии составлял 9,9 (±2,0)%, через 12, 24, 36, 48, 60 месяцев 8,6%, 8,7%, 8,7%, 8,9, 9,0% соответственно. Диабетический кетоацидоз выявлен у 20 пациентов (2,4%), тяжелые гипогликемии — у 5 пациентов. Все пациенты в группе СИИ отмечали удобство использования инсулиновых помп, отсутствие инъекций, гибкость режима дня.

Заключение: через 1 год от начала исследования отмечается значимое снижение уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c}. Однако при долгосрочном наблюдении на протяжении 5 лет отмечалось повышение HbA_{1c}, что связано, по видимому, со снижением комплаентности пациентов и требует регулярного повторения обучения в школе самоконтроля с целью обновления знаний и повышения мотивации к лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабет у детей и подростков, инсулинотерапия, инсулиновая помпа

Prospective study of efficacy and safety of insulin pump therapy in children and adolescents

Emel'yanov A.O., Kuraeva T.L., Laptev D.N., Peterkova V.A.
Endocrinological Research Centre, Moscow

Adequate glycaemic control remains an unresolved problem for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. The use of new insulin analogs and intense insulinotherapy does not always permit to achieve the target levels of glycaemia and HbA_{1c}. To-day insulin pump therapy is considered to be the most efficacious tool for the improvement of glycaemic control.

Aim. To estimate results of glycaemic control in children and adolescents treated by insulin pump therapy.

Materials and methods. The study included 173 patients aged 1.5–22 years having the disease for 0.5–20 years. MiniMed 508, MiniMed 712, MiniMed 722, Accu Check Spirit, Accu check D-Tron, Dana Care II pumps, ultrashort-acting insulins aspart and lispro were used. The patients performed self-control of glycaemia 4–8 times during 24 hours. HbA_{1c} was measured before and 12, 24, 36, 48 months after the onset of therapy. The frequency of DKA and severe hypoglycemia was recorded.

Results. The HbA_{1c} before the onset of therapy was 9.8 ± 2.0% and dropped to 8.6; 8.7; 8.7; 8.9 and 9% 12, 24, 36, 48 months after it respectively. DKA was diagnosed in 20 (2.4%) and severe hypoglycemia in 5 patients. All patients in the CSII group were content with the use of the pumps, the absence of injections and flexible day regimen.

Conclusion. One year after the beginning of therapy the level of HbA_{1c} significantly decreased. However, it increased again during a follow-up of 5 years probably because of impaired compliance. This fact implies the necessity to regular repeat patient education for raising awareness of and motivation for self-management.

Key words: type 1 diabetes mellitus, children and adolescents, insulinotherapy, insulin pump

Введение

Терапия сахарного диабета с помощью инсулиновой помпы (СИИ — 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 173 пациента, 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 терапия показана и эффективна у детей и подростков при условии адекватной поддержки медицинским персоналом и комплаентности со стороны пациентов. Результатов исследований, посвященных длительному использованию «инсулин-помповой» терапии у детей и подростков не много.

Последний опубликованный метаанализ исследований, сравнивающих СИИ и MDI (multiple daily injection — режим множественных ежедневных инъекций) [2, 3] продемонстриро-

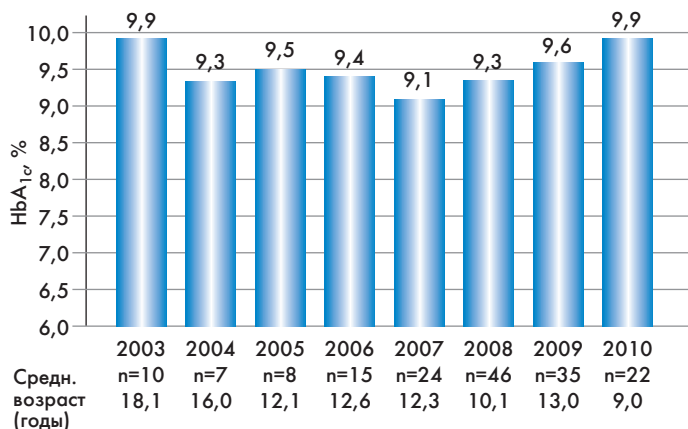


Рис. 1. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} перед началом помповой инсулинотерапии

вал улучшение гликемического контроля с использованием помповой терапии у пациентов с СД1. В текущее время существует только несколько обзоров, посвященных применению CSII у взрослых, подростков и маленьких детей с СД1.

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 СД1 [4]. Было отмечено статистически достоверное снижение уровня HbA_{1c} с 8,2% до 7,3% до начала и в процессе проведения CSII терапии в группе CSII по сравнению с MDI.

В исследовании Weinzimer et al. анализировалась эффективность 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 HbA_{1c} по критериям Американской диабетической ассоциации (<8,5% для детей до 6 лет и <8% для детей и подростков 6-18 лет). Суточная доза инсулина при этом была статистически значимо ниже в группе аспарт [5].

В мультицентровом исследовании Jakisch et al, оценивающим эффективность CSII по сравнению с режимом множественных ежедневных инъекций, приняли участие 434 пациента в возрасте до 18 лет, у которых в течение 3 лет оценивались изменения в уровне HbA_{1c} , частоте гипогликемий, частоте эпизодов диабетического кетоацидоза (ДКА), индекс массы тела (ИМТ). По результатам исследования было показано, что нет статистических отличий в уровне HbA_{1c} , ИМТ в обеих группах увеличился одинаково, в то время как частота гипогликемий и ДКА в группе CSII была статистически значимо ниже [6].

Отмечена наибольшая эффективность помповой инсулинотерапии в плане снижения частоты гипогликемий при одновременном использовании длительного мониторингирования гликемии в режиме реального времени [10].

Безопасность и эффективность CSII у детей и подростков: рандомизированные клинические исследования

При взгляде на увеличивающееся в последнее время использование CSII терапии у детей следует отметить, что рандомизированные исследования, сравнивающие CSII и MDI, относительно редки.

Из всех найденных рандомизированных контролируемых исследований одно имело перекрестный дизайн [7], в то время как два других – параллельный дизайн [8, 9]. В общей сложности

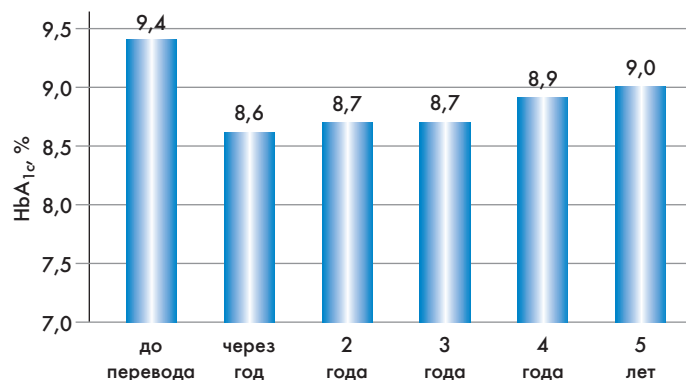


Рис. 2. Динамика изменения уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} за 5 лет применения помповой инсулинотерапии

сти 74 ребенка приняли участие в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях. 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 регулар [8], 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 [7] и у 60% детей в конце второго исследования [9], в то время как оставшиеся пациенты в этом исследовании в качестве базиса использовали инсулины NPH и ультраленте.

Гликированный гемоглобин снижался более выраженно у пациентов в группе CSII во всех трех анализируемых исследованиях. В конце исследования HbA_{1c} был значительно ниже в группе CSII в исследованиях, проведенных у подростков [7, 8]. В исследовании, включающем детей младшего возраста [9], 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 [7, 8] эти отличия были статистически значимыми.

Во всех анализируемых исследованиях число тяжелых гипогликемических эпизодов очень мало. Только три тяжелых гипогликемических эпизода были зафиксированы у пациентов в группе CSII и шесть эпизодов в группе MDI во всех исследованиях. В одном исследовании [7] 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 [8, 9] соответственно.

В исследовании [7] было по одному эпизоду кетоацидоза для обеих групп лечения, в то время как в другом исследовании [9] во всех группах кетоацидоз зафиксирован не был.

Частота отказов от использования CSII, по данным Hofeg et al, невелика и составляет 4% для детей в возрасте 10-15 лет [11].

Проведенные нерандомизированные и рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность CSII терапии у детей и подростков с СД1 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.

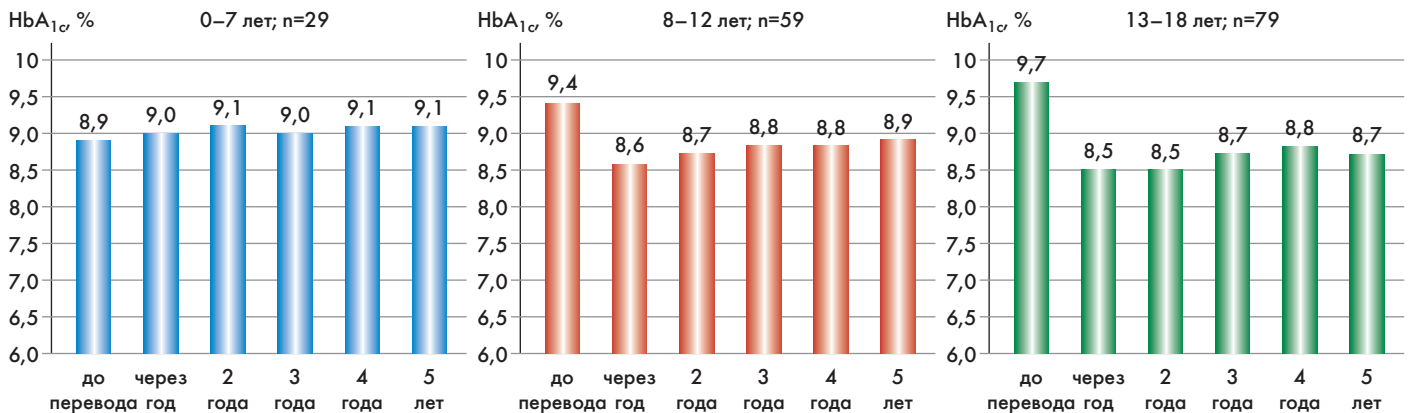


Рис. 3. Динамика изменения уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} у детей по возрастам

Результаты собственных исследований

Институтом детской эндокринологии накоплен 6-летний опыт клинического использования инсулиновых помп. На помповую терапию переведено 173 пациента с СД1 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 9,9%±1,8%). При анализе пациентов по годам выявлено, что начальный средний уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} колебался от 9,1 до 9,3%, средний возраст – 10,1 до 18,1 года (рис. 1).

Анализ динамики изменения гликированного гемоглобина HbA_{1c} показал наибольшее снижение показателя в первый год после начала терапии с последующим постепенным повышением (рис. 2).

При анализе изменения HbA_{1c} в разных возрастных группах отмечено, что в группе детей до 7 лет практически не отмечено динамики в изменении уровня гликированного гемоглобина, в то время как в группах 8-12 лет и 13-18 лет отмечено хорошее снижение уровня HbA_{1c} через 1 год с небольшим повышением в последующие годы (рис. 3).

Необходимо отметить, что в отделение поступали дети с наиболее тяжелым, лабильным течением сахарного диабета, у которых годами не удавалось добиться компенсации. Дети в возрастной группе до 7 лет также были с крайне лабильным течением.

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 СД1 в возрасте 5-22 лет (12,8±5,4) и длительностью заболевания 3-14 лет (6,2±2,9). Первая группа, получающая помповую терапию (n=31) и 2 группа находилась на режиме

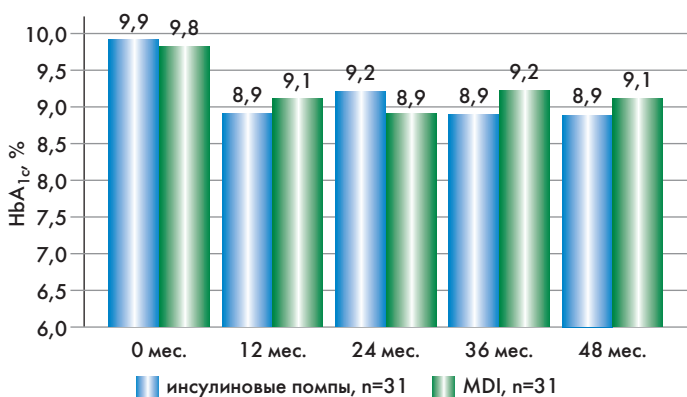


Рис. 4. Инсулиновая помпа vs. режим множественных ежедневных инъекций

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 гликированного гемоглобина определялся перед началом исследования и через 12, 24, 36 и 48 месяцев. Также анализировалась частота ДКА и тяжелых гипогликемий. В группе MDI уровень HbA_{1c} до начала терапии составлял 9,8±2,0%, через 12, 24, 36, 48 месяцев 9,1±1,8%, 8,9±2,6%, 9,2±1,5%, 9,1±1,6% соответственно. В группе CSII уровень HbA_{1c} до начала терапии составлял 9,9±1,77%, через 12, 24, 36, 48 месяцев 8,9±1,29% (p<0,05), 9,2±2,3%, 8,9±1,94%, 8,9±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-х лет группы CSII и MDI имели близкие показатели HbA_{1c} (рис. 4).

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±1,83% (n=17), с колебаниями гликемии: минимальная – 3,59 ммоль/л, максимальная – 20,4 ммоль/л. После

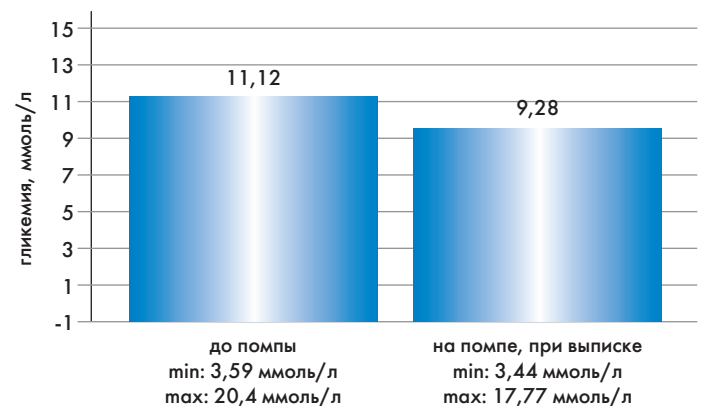


Рис. 5. Динамика изменения среднесуточной гликемии

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 (рис. 5). Таким образом, было доказано, что при использовании инсулиновой помпы происходит не только снижение среднего уровня гликемии и гликированного гемоглобина, но и амплитуды колебаний гликемии, что особенно важно для предотвращения развития сосудистых осложнений.

У большинства пациентов после перевода на помпу доза инсулина уменьшилась в среднем на 10,1%. 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/час, 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 было отмечено развитие тяжелых гипогликемий у пяти пациентов. У одного из них тяжелые гипогликемии наблюдались 4 раза вследствие стремления родителей к нормогликемии и завышенной дозы базисного инсулина, при этом гипогликемии не служили поводом для пересмотра дозы инсулина. У 4 остальных пациентов отмечалось по 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.

За 6 лет тяжелый кетоацидоз выявлен в 20 случаях (2,4% в год):

- 1 — некомплаентность пациента, с грубым нарушением диеты, без соответствующей коррекции дозы инсулина;
- 7 — небрежность обращения (выпадение катетера);
- 3 — техническая неисправность помпы;
- 9 — тромбирование катетера.

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 третий день, в одном — на 4-й день после установки катетера). Со слов родителей, нарушений гигиенического режима при этом не было.

Частота отказов после перевода на помпу составляла 7,2% (13 чел.), из них 3 чел. спустя 4 мес.-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 СД1 и в первую очередь — тщательным и грамотным самоконтролем. Более совершенный контроль уровня глюкозы при СД1, как при традиционной, так и при помповой терапии, возможен при использовании системы длительного мониторинга гликемии. Еще большее снижение риска использования помп и повышения эффективности ее 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. 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*. — 2002. — 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. — P. 2590–2596.
4. 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). — P. 1554–1558.
5. Weinzimer S.A., Ternand 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). — P. 210–215.
6. 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). — P. 80–85.
7. Schiffrin A., Desrosiers M., Moffatt M., Belmonte M.M. Feasibility of strict diabetes control in insulin-dependent diabetic adolescents // *J. Pediatr.* — 1983. — 103. — P. 522–527.
8. 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. — P. 107–113.
9. Wilson D.M., Buckingham B.A., Kunselman E.L., Sullivan M.M., Paguntalan H.U., Githnan S.E. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes // *Diabetes Care*. — 2005. — 28. — P. 15–19.
10. 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. — P. 182–187.
11. Hofer S.E., Heidtmann B., Raile K., Frlhlich-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. — P. 116–121.

Емельянов Андрей Олегович

к.м.н., с.н.с. Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
endiab@mail.ru

Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., профессор, зав. отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Лаптев Дмитрий Никитич

к.м.н, с.н.с. Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Петеркова Валентина Александровна

д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва