

Клиническая и экономическая эффективность использования современных алгоритмов помповой инсулинотерапии в педиатрической практике

А. В. Малкоч, М. Ф. Логачев, О. В. Стотикова

Одной из важнейших медико-социальных проблем современной медицины является рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) в детском возрасте. Это заболевание меняет весь жизненный уклад семьи, требует пристального внимания, больших физических и эмоциональных усилий со стороны ребенка и его родителей, экономических затрат со стороны семьи и общества в целом.

Арсенал диабетологов почти ежегодно пополняется новыми лекарственными средствами, диагностическими и лечебными системами. Использование высокотехнологичных методик в терапии детей, больных СД, давно стало необходимым условием успешности достижения удовлетворительных метаболических показателей.

Введение инсулина является основным компонентом в лечении детей с СД 1 типа. В основе всех методик назначения инсулинотерапии лежит имитация физиологического ритма выработки инсулина в организме здорового человека. Введение препаратов осуществляется либо с помощью шприц-ручек или инъекторов, используя комбинацию инсулинов короткого и пролонгированного действия, либо с помощью носимых дозаторов — инсулиновых помп, в которых применяются инсулины короткого действия.

Системы длительного подкожного введения инсулина (инсулиновые помпы) достаточно широко используются во многих странах мира. Эти системы постоянно совершенствуются и активно внедряются в практику лечения СД 1 типа, особенно в последнее десятилетие. Вместе с тем возникающие при их использовании проблемы — стоимость, необходимость постоянного тщательного контроля динамики гликемии и его стоимость, еженедельная смена расходных компонентов, сложности при активном образе жизни — ограничивают их применение. В настоящее время в мире около 20% пациентов с СД 1 типа используют помповую инсулинотерапию (ПИТ).

В педиатрической практике в России ПИТ в настоящее время используется в основном у детей и подростков школьного возраста. Это период все большей их самостоятельности, больших умственных и физических нагрузок, которые нередко приводят к декомпенсации заболевания. Обычная интенсивная инсулинотерапия иногда в таких ситуациях может оказаться неэффективной, что и является основным показанием для перехода на ПИТ. Насколько эффективно и обосновано такое решение? Ответ на этот вопрос имеет важное практическое значение, так как улучшение уровня компенсации заболевания, уменьшение лабильности гликемии в конечном итоге приводят к улучшению качества жизни детей и снижению риска сосудистых осложнений. Кроме того, опыт использования ПИТ важен и для оптимизации уже используемых режимов введения инсулина, разработки новых алгоритмов его введения.

Целью данной работы было обосновать клиническую и экономическую эффективность использования метода ПИТ у детей и подростков с СД 1 типа.

Материал и методы исследования

Работа проводилась в отделении эндокринологии № 1 РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова в 2014–2016 гг. Под наблюдением находилось 60 детей и подростков, 30 мужского пола и 30 женского. Инсулиновые помпы устанавливались пациентам, госпитализированным в отделение и наблюдавшимся в катамнезе не менее 2 раз в год. Основным показанием для назначения ПИТ явились сложности в достижении компенсации СД 1 типа при проведении стандартной интенсивной инсулинотерапии. Использовались инсулиновые помпы, зарегистрированные в Российской Федерации, фирм «Рош» (Аккучек Комбо) и «Медтроник» (ММТ Парадигм 715, 722, 754).

На фоне проведения ПИТ детям и подросткам проводилось контрольное обследование и коррекция установок инсулиновых помп с кратностью 2–3 раза в год. Возрастной состав пациентов (рис. 1) распределился следующим образом: 53% — пациенты 12–17 лет, 32% — дети 7–12 лет, 12% — дети 2–7 лет, 3% — дети от 8 месяцев до 2 лет.

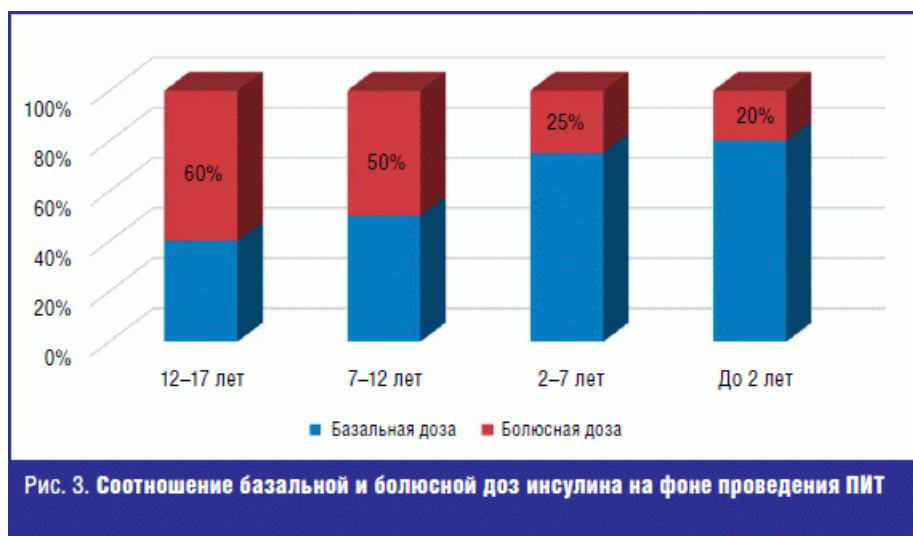


Использовались инсулины ультракороткого действия (лизпро, аспарт). Инсулин аспарт имеет более 18 лет [14] клинического использования в России и обладает широкой доказательной базой [15]. Кроме того, инсулин аспарт показывает эффективный контроль гликемии в помпах [16–18], демонстрируя высокую физико-химическую стабильность [19, 20] с низким риском окклюзий [21, 22] и гипергликемий [16]. Время действия инсулинов было установлено в настройках помощника болюсов (3–4 часа). В 80% случаев использовалась функция поддержки сенсора, проводилось суточное мониторирование гликемии, что позволяло отслеживать показатели гликемии на экране помпы в течение всего времени, пока был установлен сенсор, подключен трансмиттер.

Результаты исследования и обсуждение

После установки инсулиновой помпы общая суточная потребность в инсулине уменьшилась в среднем на 20% в 85% случаев по сравнению с исходными показателями (рис. 2). В 10% случаев потребность в инсулине не изменилась, в 5% случаев — увеличилась в среднем на 10%. При более подробном анализе отмечено, что случаи, при которых отмечалось повышение потребности в инсулине или она не изменялась, были у детей с исходной потребностью в коррекции дозы инсулина, что было отражено в дневниках самоконтроля. Также у этого контингента детей средние исходные показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) колебались в пределах от 8,6% до 9,2% во всех возрастных группах.

На фоне проведения ПИТ отмечалось разное соотношение базальной к болюсной дозе инсулина в исследуемых группах (рис. 3). У пациентов первой группы (12–17 лет) базальная доза составила 40%, болюсная — 60%; у пациентов второй группы (7–12 лет) 50% пришлось на базальную дозу, 50% — на болюсную. В более младших возрастных группах превалировала базальная доза инсулина: в возрастной группе 2–7 лет она составила в среднем 75%, соответственно, болюсная доза 25%; у детей до 2-летнего возраста базальная доза составила более 80%, болюсная — 15–20%.



Применение помповой инсулинотерапии позволило достичь целевых значений гликемии (5,5–8 ммоль/л) в среднем за 7 дней, по сравнению с обычной продолжительностью госпитализации 10–12 дней (рис. 4). Критерием эффективности проводимой терапии также послужил показатель HbA1c, уровень которого отражает степень компенсации сахарного диабета. В среднем в 90% отмечалось снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем в среднем на 20% в катамнезе (через 6–12 месяцев после начала применения помповой инсулинотерапии). В 8% случаев уровень не менялся, в 2% случаев показатель HbA1c увеличился в среднем на 10%. Увеличение уровня HbA1c отмечалось в возрастной группе 7–12 лет, т. е. у детей, находившихся в интенсивном периоде роста, что требовало увеличения количества вводимого инсулина, но не всегда адекватно и своевременно выполнялось родителями.

Важными являлись и психологические аспекты помповой терапии: уменьшение иглофобии у пациентов младшего возраста, улучшение самочувствия вследствие нормализации гликемии и возможности управления диабетом у пациентов старшего возраста.

В 1993 г. результаты Исследования контроля сахарного диабета и его осложнений (the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)) показали положительные эффекты интенсивного контроля гликемии при СД 1 типа, помповой инсулинотерапии или режима многократных инъекций инсулина в замедлении прогрессирования микроангиопатических осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия и нейропатия [13]. С того времени в многочисленных рандомизированных и нерандомизированных исследованиях была подтверждена эффективность и безопасность ПИТ [1–4]. Однако в педиатрической практике исследований об эффективности ПИТ немного. Проспективное исследование E. Müller-Godeffroy с соавт. (2009), охватившее периоды до и после установки инсулиновой помпы, с участием детей и подростков с СД 1 типа в возрасте 4–16 лет показало, что качество жизни после начала применения устройства статистически значимо улучшалось ($p < 0,001$), причем размер эффекта был наибольшим в возрастной группе участников 4–7 лет [8]. Кроме того, в литературе имеются сведения и об улучшении качества жизни родителей, дети которых нуждались в постоянной инсулинотерапии. В рандомизированном клиническом исследовании длительностью 6 месяцев качество жизни отцов, чьи дети получали инсулинотерапию с помощью инсулиновой помпы, значительно улучшилось в сравнении с контролем ($p = 0,03$, рассчитано с помощью t-критерия) [12].

Еще одной конечной точкой клинических исследований, посвященных сравнению помповой и инъекционной

инсулинотерапии, является эффективность контроля гликемического профиля. Популяционное исследование с дизайном случай-контроль с участием 710 пациентов с СД 1 типа (средний возраст — $11,5 \pm 3,7$ года) было проведено в Австралии. Применение инсулиновой помпы уже в первые три месяца от начала вмешательства позволило снизить уровень HbA1c на 6,6 ммоль/л в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$ с использованием парного t-критерия) [6]. Метаанализ, включающий 7 рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению помпового и инъекционного методов доставки инсулина, показал, что нет статистически значимой разницы в значении уровня HbA1c как среди детей, так и среди подростков (межгрупповые различия $-0,17$, 95% ДИ от $-0,47$ до $0,14$). При этом авторы отмечают, что отсутствие различий по HbA1c может быть обусловлено неоднородностью базально-болюсных схем в статьях, включенных в обзор [11]. В нашей группе наблюдения мы отмечали уменьшение уровня HbA1c в 90% случаев, но у детей 7–12 лет мы отмечали увеличение этого показателя.

Еще одним важным свойством помповой инсулинотерапии является эффективное предотвращение эпизодов гипогликемии. В обсервационном исследовании с участием 255 детей и подростков отмечено снижение частоты развития эпизодов тяжелой гипогликемии в группе пациентов с инсулиновой помпой в сравнении с контролем (31,8/100 пациенто-лет против 46,1/100 пациенто-лет, $p = 0,04$ при использовании параметрического t-критерия) [7, 10].

Основным ограничением в применении инсулиновых помп является возможность развития состояний, угрожающих жизни в случае технической неисправности аппарата. Нарушение подачи инсулина, возникающее в результате сдвига или окклюзии катетера, разряджения батареи или программного сбоя, может приводить к развитию кетоацидоза. Перекрестное исследование с участием 92 пользователей инсулиновой помпы показало, что у половины опрошенных возникали неполадки устройства. Наиболее частыми проблемами были перегиб (64,1%) и блокировка (54,3%) катетера. Кроме того, каждый четвертый пациент жаловался на развитие липогипертрофии, которая чаще встречалась у лиц с длительностью применения инсулиновой помпы 4,8 года (2,38–9,45) в сравнении с группой со стажем 3,0 (1,50–4,25) года ($p = 0,01$, рассчитано с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни) [9].

Другим ограничением применения инсулиновых помп можно назвать их стоимость. В Соединенном Королевстве годовая стоимость помпы с последующим 4–6-летним гарантийным обслуживанием обходится на 1400 фунтов стерлингов дороже применения многократных инъекций [5]. К сожалению, в России имеют место аналогичные проблемы со стоимостью помпы и расходных принадлежностей для помпы.

Заключение

Полученные результаты позволяют охарактеризовать метод ПИТ как хороший инструмент для нормализации гликемии, улучшения качества жизни детей и подростков при возникновении проблем с достижением оптимальной компенсации методом интенсивной инсулинотерапии с многократными инъекциями инсулина.

Литература

1. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова В. А. Сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков // Сахарный диабет. 2001, № 4. С. 26–31.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Андреева Е. Н. и др. Сахарный диабет: диагностика, диагностика, лечение, профилактика. М., 2011.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. 20 (1S): 1–112.
4. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. 2010, № 3. С. 6–13.
5. Cummins E., Royle P., Snaith A. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation // Health Technol Assess. 2010. Vol. 14 (11). P. 1–181.
6. Johnson S. R., Cooper M. N., Jones T. W. et al. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study // Diabetologia. 2013. Vol. 56 (11). P. 2392–400.
7. Katz M. L., Volkeneing L. K., Anderson B. J. et al. Contemporary Rates of Severe Hypoglycaemia in Youth with Type 1 Diabetes: Variability by Insulin Regimen // Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2012. Vol. 29 (7). P. 926–932.
8. Müller-Godeffroy E., Treichel S., Wagner V. M. German Working Group for Paediatric Pump Therapy. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus — a large-scale multicentre pilot study // Diabet Med. 2009. Vol. 26 (5). P. 493–501.
9. Pickup J. C., Yemane N., Brackenridge A. et al. Nonmetabolic Complications of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A Patient Survey // Diabetes Technology & Therapeutics. 2014. Vol. 16 (3). P. 145–149.
10. Weinzimer S. A., Swan K. L., Sikes K. A., Ahern J. H. Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes // Pediatric Diabetes. 2006. Vol. 7 (Suppl. 4). P. 15–19.
11. Yeh H. C., Brown T. T., Maruthur N. et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Ann Intern Med. 2012. Vol. 157 (5).

P. 336–347.

12. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2009 // Diabetes Care. 2009. Vol. 32 (Suppl. 1). P. 1–97.
13. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N Engl J Med. 1993, Sep 30. 329 (14): 977–986.
14. Регистрационное удостоверение НовоРapid® Пенфилл® № П N012703/01–2001.
15. Поиск литературы 2019.08.01 PubMed search string using: (randomized controlled) OR controlled clinical trial) OR randomly) OR (animals [mh] NOT humans [mh]) AND insulin aspart) NOT (idegasp) OR biphasic aspart) AND Clinical Trial [ptyp])
16. Tamborlane W. V. et al. Glycemic Control After 6 Days of Insulin Pump Reservoir Use in Type 1 Diabetes: Results of Double-Blind and Open-Label Cross-Over Trials of Insulin Lispro and Insulin Aspart // J Diabetes. 2015, 7: 270–278.
17. Wittlin S. D. et al. Evaluation of Treatment Satisfaction Associated With the Use of Insulin Aspart in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion // Diabetes Technol Ther. 2008, 10: 1–10.
18. Weinzimer S. A. et al. 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, 31: 210–215.
19. Poulsen C. et al. Precipitation of Insulin Aspart and Insulin Glulisine Products Used for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion // Diabetes Technol Ther. 2007, 9: 26–35.
20. Poulsen C. et al. Precipitation of Insulin Products Used for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion // Diabetes Technol Ther. 2005, 7: 142–150.
21. Van Bon A. C. et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and insulin lispro administrated by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial // Diabet Tech Therapeut. 2011, 13 (6): 607–614.
22. Kerr D., Morton J., Whately-Smith C., Everett J. and Begley J. P. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates // Diabetes Sci Technol. 2008, 2: 450–455.

О. В. Стотикова*

А. В. Малкоч¹**, кандидат медицинских наук, профессор

М. Ф. Логачев*, доктор медицинских наук, профессор

*** ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва**

**** МИНО ФГБОУ ВО МГУПП, Москва**

¹ Контактная информация: malkoch@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.74.64.004

Клиническая и экономическая эффективность использования современных алгоритмов помповой инсулинотерапии в педиатрической практике/ О. В. Стотикова, А. В. Малкоч, М. Ф. Логачев

Для цитирования: Лечащий врач № 12/2019; Номера страниц в выпуске: 26-30

Теги: сахарный диабет, гликемия, качество жизни