

Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

И.П. Пастер,
Л.К. Соколова,
Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, инсулиновый инфузионный дозатор («инсулиновая помпа»), клинические исследования.

Окончание. Начало статьи в журнале «Эндокринологія» №4-2016

Клиническое исследование NCT00286962

Проспективное рандомизированное перекрестное 16-месячное КИ (n=24) показало, что при непрерывной внутрибрюшинной инфузии инсулина по сравнению с непрерывной подкожной инфузией инсулина были выше оценки качества жизни и удовлетворенности пациентов, полученные с помощью анкет

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@ukr.net

© И.П. Пастер, Л.К. Соколова, Н.Д. Тронько

(36-пунктная краткая форма обследования состояния здоровья [SF-36], оценка индекса благополучия ВОЗ [WHO-5] и анкета удовлетворения от лечения СД [DTSQ]) [7]). Также был улучшен гликемический контроль, однако это сопровождалось более чем 2-кратным увеличением прямых расходов.

Клиническое исследование NCT00360815

В 1983-1989 годах в общей сложности 1441 пациент с СД1 были рандомизированы в исследовании «The Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) для получения либо интенсивной терапии СД, либо обычной терапии, направленной на предотвращение ги-

пергликемии. Наблюдение проводилось в течение 10 лет, до 1993 года [8]. Впоследствии 1375 из этих пациентов наблюдались в КИ «Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications» (EDIC).

Показано, что при СД1 интенсивная инсулинотерапия в течение 6,5 лет увеличивает продолжительность жизни на 27 лет по сравнению с обычным лечением [9].

При одномерных анализах у 78 пациентов с СД1 и средним HbA1c 7,7% развитие автономной кардиальной нейропатии было связано с большим исходным уровнем HbA1c и длительностью СД ($p \leq 0,04$), высоким уровнем HbA1c на протяжении всего периода наблюдения ($p = 0,01$), меньшей вариабельностью RR во время глубокого дыхания ($p = 0,03$), тяжелой нефропатией ($p = 0,05$) и наличием других симптомов вегетативной нейропатии, в том числе гастроинтестинальных ($p < 0,05$) [10]. В многомерных моделях только ретинопатия, но не другие осложнения СД, была связана с развитием автономной нейропатии.

Интенсивная терапия у больных СД1 сопровождалась существенным снижением долгосрочного риска любых, связанных с СД хирургических вмешательств (удаление катаракты, витрэктомия или операция при отслойке сетчатки глаза, или оба вмешательства) на 48% и снижением риска всех вмешательств на 37% [11]. Затраты на операции были ниже на 32% в группе интенсивной терапии.

У мужчин с СД1 и сердечно-сосудистой автономной нейропатией было в 2,65 раза больше шансов возникновения эректильной дисфункции и развития урологических осложнений [12].

Наблюдение на протяжении в среднем 27 лет 1441 пациента с СД1, которые в течение 6,5 лет находились на интенсивной терапии, показало более низкий уровень смертности от всех причин по сравнению с традиционной терапией [13].

У мужчин с СД1 каждое увеличение уровня гемоглобина A1c на 10% сопровождалось снижением уровня специфического антигена простаты на 11% [14].

В DCCT показано, что интенсивная терапия на протяжении в среднем 6,5 лет, направленная на достижение нормального уровня глюкозы, снижает риск развития и прогрессирования

ретинопатии на 76% по сравнению с традиционной терапией [15]. Обсервационное наблюдение EDIC показало, что риск дальнейшего прогрессирования ретинопатии через 4 года после того, как закончилось DCCT, также значительно снижается в группе интенсивной терапии, несмотря на почти эквивалентные (равные) уровни HbA1c. Это явление называется метаболической памятью, и оно сохраняется до 10 лет наблюдения. Риск дальнейшего прогрессирования ретинопатии, клинически значимого макулярного отека, а также необходимость вмешательства (фотокоагуляция или анти-VEGF) будут оценены после более 18 лет наблюдения в EDIC.

Тесты толерантности к смешанной пище показали, что из 58 пациентов с СД1 у 17% концентрация С-пептида после стимуляции превышала 0,03 нмоль/л, а измеряемые концентрации были обнаружены у всех участников [16]. Установление клинической значимости долгосрочных ответов С-пептида позволит определиться с терапией для сохранения или улучшения функции β -клеток у больных с длительным СД1.

Результаты вторичного анализа данных женщин с СД1 в DCCT/EDIC ($n = 657$) показали, что каждые 10 единиц/день увеличения дозы инсулина снижают риск наступления естественной менопаузы, а каждый $\text{кг}/\text{м}^2$ увеличения индекса массы тела увеличивает риск хирургической менопаузы [17].

У пациентов с СД1 не было отмечено значимого эффекта интенсивной терапии в сравнении с традиционным лечением на показатели функции сердца по результатам оценки конечного диастолического объема, конечно-го систолического объема, ударного объема, сердечного выброса, массы левого желудочка, фракции выброса, соотношения массы левого желудочка к конечному диастолическому объему или растяжимости аорты [18].

Показаны сильные негативные последствия гипертензии, хронической гипергликемии и макроальбуминурии на жесткость/растяжимость восходящей аорты грудного отдела при СД1 [19].

Избыточная масса тела пациентов с СД1Т при интенсивном лечении (DCCT) связана с развитием центрального ожирения, инсулинорезистентностью, дислипидемией и по-

вышением артериального давления, а также с более распространенным атеросклерозом во время EDIC [20].

Низкие концентрации в плазме 25-гидроксивитамина D и 24,25-дигидроксивитамина D связаны с повышенным риском микроальбуминурии при СД1 [21]. В отличие от этого, нет доказательств взаимосвязи нарушений метаболизма витамина D и скорости клубочковой фильтрации или развития гипертензии. В долгосрочной перспективе риск снижения скорости клубочковой фильтрации был значительно ниже среди лиц, получавших в начале курса лечения интенсивную терапию, чем среди тех, кто получал традиционную инсулинотерапию [22].

В дополнение к традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний повышенный уровень HbA1c и макроальбуминурия были достоверно связаны с изменениями в структуре и функции левого желудочка, а также с перенесенным инфарктом миокарда [23].

Лечение в группе интенсивной терапии замедляло прогрессирование толщины интимы-меди общей сонной артерии как показателя атеросклероза в течение 6 лет после окончания DCCT, но не влияло на прогрессирование этого показателя в следующие 6 лет [24]. Благоприятное влияние предыдущего интенсивного лечения было очевидно еще через 13 лет после окончания DCCT. Эти результаты подтверждают необходимость раннего начала и продолжения интенсивного лечения СД1, чтобы замедлить развитие атеросклероза.

При СД1 женщины информируют с более низкой частотой, чем мужчины, об использовании препаратов, которые снижают риск ИБС (аспирина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов ангиотензина II рецепторов и статинов), недостаточно используют риск-снижающие меры, реже, чем мужчины, достигают HbA1c < 7,0% или < 8,0% [25]. Достижение целевых уровней липидов существенно не отличается между полами. Как и у недиабетической популяции, мужчины имели более высокое кровяное давление.

Изучение влияния предварительной интенсивной терапии СД1 на 10-летнее прогрессирование ретинопатии показало, что гликемический контроль является жизненно важным для сохранения полезных эффектов интенсив-

ной терапии спустя 10 лет [26]. 79% наблюдаемых различий в пролонгированном эффекте лечения между взрослыми и подростками были объяснены различиями в уровне HbA1c между подростками и взрослыми (8,9% против 8,1%), в частности при интенсивной терапии подростков и взрослых (8,1% против 7,2%). Для всех субъектов с СД1 следует пытаться добиться снижения уровня HbA1c как можно ближе к нормальному, как можно дольше без тяжелой гипогликемии и начиная как можно раньше. Эти результаты подчеркивают важность поддержания уровня HbA1c на целевых значениях как можно дольше.

Интенсивная терапия была направлена на скорейшее достижение нормального гликемического уровня с 3 или более ежедневными инъекциями инсулина или ИП, в то время как обычная терапия с 1-2 ежедневными инъекциями инсулина не направлена на достижение конкретных гликемических целей [8]. После 30 лет СД частота совокупных случаев ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний в группе обычного лечения составила 50%, 25% и 14% соответственно, а в группе интенсивной терапии была существенно ниже (21%, 9% и 9%); и меньше чем в 1% случаев развивалась слепота, возникала потребность в трансплантации почки или ампутации конечности.

Стойкие различия в частоте диабетической ретинопатии между группами интенсивной и традиционной терапии наблюдаются, по крайней мере, 10 лет, несмотря на отсутствие существенных различий в исходных средних уровнях HbA1c (8,07% против 7,98%) [27]. Положительные эффекты проведенной интенсивной терапии в значительной степени объясняются разницей в уровне HbA1c во время лечения.

Клиническое исследование NCT00417989

Несмотря на различия в исходных характеристиках, эффективность терапии ИП, дополненными сенсорами, была одинаковой среди 329 взрослых с СД1 в США и Канаде [28]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом КИ с участием 485 больных (329 взрослых и 156 детей) с недостаточно контролируемым СД1 показано, что помповая терапия, дополненная сенсорами, по сравнению с режимом нескольких ежедневных

инъекций инсулина (интенсивная терапия) привела к значительному улучшению уровня HbA1c (7,5% по сравнению с 8,1%, $p < 0,001$) и значительному увеличению доли пациентов, которые достигли целевого уровня HbA1c ($< 7\%$) [29]. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии и динамика веса пациентов существенно не различались между группами.

Клиническое исследование NCT00501072

В открытом перекрестном рандомизированном КИ с участием 12 пациентов с СД1, которые находились на непрерывной внутривенной инфузии инсулина с непрерывным мониторингом глюкозы в режиме реального времени, не было обнаружено увеличения времени, проведенного в эугликемии, и не изменилось время, проведенное в других диапазонах глюкозы [30]. Также не было зафиксировано никаких серьезных побочных эффектов, а удовлетворенность пациентов была хорошей.

Клиническое исследование NCT00598663

Многоцентровое рандомизированное контролируемое перекрестное КИ показало эффективность добавления непрерывного мониторинга глюкозы к помповой инсулинотерапии у 153 пациентов с СД1 и HbA1c 7,5-9,5% в снижении эпизодов гипогликемии меньше 3,9 ммоль/л ($p = 0,009$) [31]. При этом увеличилось среднее количество ежедневных болюсов ($6,8 \pm 2,5$ против $5,8 \pm 1,9$, $p < 0,0001$) вместе с частотой использования временной базальной скорости ($0,75 \pm 1,11$ против $0,26 \pm 0,47$, $p < 0,0001$) и функцией ручной приостановки поступления инсулина ($0,91 \pm 1,25$ против $0,70 \pm 0,75$, $p < 0,018$). Возможно, этому способствовали более частые самостоятельные корректировки инсулинотерапии пациентами.

Клиническое исследование NCT00629304

В шестимесячном открытом, с параллельными группами, многоцентровом КИ с участием взрослых пациентов ($n = 180$) с СД1 (> 1 года) по базально-болюсной схеме инсулина (> 6 месяцев) с HbA1c $\geq 8\%$, которые были рандомизированы на 3 группы (обычные кварталные наблюдения, домашнее использование смартфона для рекомендаций доз инсулина с кварталным посещением и использование смартфона с короткими телеконсультациями каждые 2 недели, но без визитов к врачу), показано, что система Diabeo дает существенное улучшение в метаболическом кон-

троле (снижение уровня HbA1c без изменения частоты гипогликемии), не требуя большего медицинского времени и при более низкой общей стоимости для пациента по сравнению с обычным лечением [32].

Клиническое исследование NCT00831389

Показано, что автоматизированная обратная связь замкнутого контура введения инсулина является эффективным средством для снижения риска ночных гипогликемий (референтные значения глюкозы в крови < 60 мг/дл), увеличивая процент времени, проведенного в целевом диапазоне, независимо от уровня активности в середине дня [33].

Клинические исследования NCT00910767 и NCT00944619

Два последовательных открытых рандомизированных контролируемых перекрестных одноцентровых КИ показали, что доставка инсулина с замкнутым контуром (искусственная поджелудочная железа) по сравнению с традиционной терапией с использованием ИП может улучшить ночной контроль уровня глюкозы и уменьшить риск ночных гипогликемий у взрослых с СД1 [34].

Клинические исследования NCT00935129 и NCT02189694

Рандомизированные перекрестные КИ детей и подростков с СД1 показали эффективность использования искусственной поджелудочной железы с двумя (инсулин и глюкагон) и с одним (только инсулин) гормоном по сравнению с обычной непрерывной подкожной терапией с ИП за счет снижения процента времени, проведенного с концентрацией глюкозы ниже 4,0 ммоль/л в период с 23:00 до 07:00 часов, и уменьшение количества гипогликемических событий ($< 3,1$ ммоль/л в течение 20 мин, измерено датчиком, затем подтверждено капиллярной глюкозой $< 4,0$ ммоль/л) [35]. Одного гормона искусственной поджелудочной железы было достаточно для снижения частоты ночных гипогликемий.

Клиническое исследование NCT01221467

Рандомизированное КИ показало, что доставка инсулина с замкнутым контуром по сравнению с терапией, дополненной сенсором глюкозы, в течение ночи свободно живущей молодежи с СД1 и лечением ИП увеличивала время, когда регулируемая датчиком гликемия была между 3,9 ммоль/л и 8,0 ммоль/л с 23:00

до 07:00 часов, в среднем на 15% ($p < 0,001$), снижала средний ночной и 24-часовой уровни глюкозы на 14 мг/дл ($p < 0,001$) и на 9 мг/дл ($p = 0,006$) соответственно, а также снижала общее количество доз инсулина в день в среднем на 2,3 единицы ($p = 0,009$) [36].

Клиническое исследование NCT01267175

Использование ИП, дополненной датчиком автоматической остановки базальной подачи инсулина на срок до 2 ч в ответ на обнаруженную сенсором гипогликемию, приводило к снижению частоты ночных гипогликемий у лиц высокого риска [37].

Клиническое исследование NCT01271023

У пациентов с СД1 и использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина системой искусственной поджелудочной железы проведено многоцентровое КИ 4 различных болюс-стратегий инсулина: стандартная доставка болюса с едой, стандартная доставка болюса за 15 мин до еды, сверх-болюс 30% доставки вместе с едой и намеренно сниженный болюс [38]. Потребление углеводов с пищей составило 1 г/кг массы тела до максимальной дозы 100 г в первых трех случаях или максимум до 50 г в четвертом случае. Показано, что гипергликемия после приема пищи (уровень глюкозы в крови > 180 мг/дл) была характерна для всех четырех введений болюса, но ее длительность была короче для сверх-болюса по сравнению с двумя стандартными болюсными стратегиями (41% против 73% для каждого от 4-часового периода). Средний уровень глюкозы в крови после приема пищи был на 15,9 мг/дл (0,9 ммоль/л) выше для стандартного болюса с едой по сравнению с преболюсом.

У пациентов с СД1 и использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина системой искусственной поджелудочной железы проведено многоцентровое КИ по изучению возможности поддержания уровня глюкозы в крови в безопасном диапазоне между 70 мг/дл и 180 мг/дл с помощью алгоритма управления при трех вариантах питания (1 г углеводов/кг массы тела; максимум 100 г) с подготовкой к еде и автоматическим дозированием инсулина контроллером [39].

Показано, что для взрослых средний уровень глюкозы составлял 159 мг/дл, а средний процент значений 71-180 мг/дл — 66% случаев (59% дневного времени и 82% ночного време-

ни); для подростков эти показатели составили 166 мг/дл и 62% случаев (53% дневного времени и 82% ночного времени) [39]. В целом система работает лучше ночью, чем в течение дня, однако присутствует вариабельность между пациентами даже после индивидуализации схемы введения инсулина, и наблюдается постпрандиальная гипергликемия.

Клиническое исследование NCT01297946

В рандомизированном контролируемом перекрестном КИ с участием 15 взрослых с СД1 показано, что система доставки двух гормонов (инсулина и глюкагона) с обратной связью увеличивала процент времени, в течение которого уровни глюкозы в плазме пациентов были в целевом диапазоне ($p = 0,003$), и снижала процент времени, для которого уровни глюкозы в плазме были в диапазоне $< 4,0$ ммоль/л ($p = 0,01$) и ниже гипогликемического порога в $< 3,3$ ммоль/л ($p = 0,006$) [40]. По крайней мере одно гипогликемическое событие (уровень глюкозы в плазме $< 3,0$ ммоль/л) имели 7% пациентов с предложенной системой доставки двух гормонов с обратной связью по сравнению с 53% пациентов на стандартной помповой терапии с инсулином ($p = 0,02$).

Клиническое исследование NCT01400659

В рандомизированном КИ показано, что при помповой терапии у детей и молодых людей с СД1 дозирование инсулина, связанное с приемом пищи, базирующееся на подсчете углеводов плюс жиров/белков (по сравнению с обычным подсчетом углеводов), снижает постпрандиальный уровень глюкозы [41].

Клинические исследования NCT01447979 и NCT01447992

Проводится оценка целесообразности, и разрабатывается технико-экономическое обоснование применения носимых систем искусственной поджелудочной железы (ассистента СД, DiAs) у пациентов с СД1 [42]. В качестве платформы управления используется смартфон через пользовательский интерфейс с обратной связью для непрерывного мониторинга глюкозы, что позволяет персоналу исследования осуществлять удаленный мониторинг через 3G или Wi-Fi подключения к DiAs и быть доступным на сайте для помощи.

Клиническое исследование NCT01497938

В КИ «ASPIRE In-Home» с участием 247 пациентов с СД1 на помповой терапии,

дополненной датчиком, с или без характеристики «блокиратор порога», которая прерывает подачу инсулина при заданном на датчике значении глюкозы, показано, что использование функции «блокиратор порога» приводило к уменьшению частоты и тяжести (средняя площадь под кривой) ночных гипогликемий у многих субъектов, в том числе с низким базовым уровнем HbA1c и тех, чьи значения уровня HbA1c снизились в течение исследования [43, 44]. Использование функции «блокиратор порога» может помочь защитить от гипогликемии тех, кто желает активизировать управление СД для достижения целевых уровней глюкозы.

Разработана система Paradigm® Veo™ (ИП, дополненная датчиком с функцией «блокиратор порога», который автоматически приостанавливает работу помпы при снижении уровня глюкозы до установленного порога) для смягчения ночных гипогликемий, что позволит интенсифицировать терапию при СД [45].

Клиническое исследование NCT01519102

Показано, что у пациентов с СД1 значение гликемии возвращается до уровня перед приемом пищи после 5 ч, однако процент времени выше 10 ммоль/л был ниже в том случае, когда завтрак сопровождался полным сопоставлением болюса инсулина с углеводами (8,30 Ед [7,50-11,50 Ед]) по сравнению с частичным везависимым болюсом инсулина (0,047 Ед/кг; 3,45 Ед [2,95-3,75 Ед]): 2,1 ммоль/л/ч против 8,3 ммоль/л/ч; время в гипергликемии 24% против 50% ($p < 0,001$) [46].

Клиническое исследование NCT01591681

В рандомизированном КИ показано, что модифицирующими факторами для ночной гипогликемии являются юный возраст ($p < 0,001$), более низкий уровень HbA1c ($p = 0,006$), упражнения средней/высокой интенсивности в течение предыдущего дня ($p = 0,003$) и предшествующая дневная гипогликемия ($p = 0,001$) [47]. Также была тенденция, что низкий уровень глюкозы в крови перед сном связан с более частыми ночными гипогликемиями ($p = 0,10$). Прием пищи перед сном, болюс инсулина перед сном, выходные по сравнению с рабочим днем, пол, ежедневный базальный и болюсный инсулин не были связаны с ночной гипогликемией.

Клиническое исследование NCT01614496

В рандомизированном перекрестном КИ с участием 10 пациентов с СД1, которые получали непрерывную подкожную инфузию инсулина, показано, что применение закрытой системы с предварительно заданным алгоритмом увеличивает время, проведенное в нормогликемии (3,9-8,0 ммоль/л) в течение ночного периода (12 утра — 8 утра) ($p < 0,05$), снижает количество и среднее время гипогликемий ($< 3,9$ ммоль/л, $p < 0,05$) [48]. Показатели постпрандиальной гликемии также находились в пределах нормальных значений.

Клиническое исследование NCT01666028

В открытом многонациональном трехцентровом перекрестном КИ показано, что автоматизированная доставка инсулина с замкнутым контуром по сравнению с помповой инсулинотерапией, дополненной сенсором глюкозы, снижает средний уровень глюкозы и увеличивает время в целевом диапазоне (время, когда датчик глюкозы был в диапазоне 3,9-10,0 ммоль/л в течение 7-дневной фазы) без увеличения риска гипогликемии у 17 взрослых с СД1 на помповой инсулинотерапии (средний возраст \pm SD 34 ± 9 лет, HbA1c $7,6 \pm 0,8\%$, длительность диабета 19 ± 9 лет) в условиях амбулаторного наблюдения [49].

Клиническое исследование NCT01677546

При оценке в рандомизированном, контролируемом, 12-недельном КИ влияния функции калькулятора болюса и беспроводной связи между ИП и глюкометром на метаболический контроль у 156 детей с СД1 в возрасте $12,9 \pm 2,6$ года, с длительностью диабета $5,1 \pm 3,3$ года и уровнем HbA1c $7,3 \pm 1,2\%$ ($56,3 \pm 13,44$ ммоль/моль), получающих инсулин помпой, не было найдено никаких существенных различий в уровне HbA1c между экспериментальной и контрольной группами ($p = 0,699$) [50]. Использование калькулятора болюса не влияет на гликемию после приема пищи, индекс массы тела или содержание эндогенного инсулина, однако уменьшает количество эпизодов гипогликемии ($p < 0,0001$).

Клинические исследования NCT01714505, NCT01727817 и NCT01742741

Основным результатом терапии 20 пациентов с СД1 с использованием ИП, дополненной датчиком с обратной связью, без диетических ограничений в контролируемых амбулаторных

условиях стало снижение риска развития гипогликемии ($p=0,003$) с двукратным сокращением частоты гипогликемии, требующей приема углеводов ($p=0,02$) [51]. Это сопровождалось незначительным увеличением средней гликемии (8,9 ммоль/л против 8,4 ммоль/л; $p=0,04$) в результате возможного чрезмерного акцента на безопасности гипогликемии.

Клиническое исследование NCT01754337

Открытое рандомизированное контролируемое перекрестное КИ гликемии у пациентов с СД1 показало, что средние доли времени, проведенного в целевом диапазоне глюкозы в плазме (4,0-10,0 ммоль/л в течение 2 ч после приема пищи и 4,0-8,0 ммоль/л до него) более 24 ч, составили 62%, 63% и 51% между искусственной поджелудочной железой с одним гормоном (инсулин), искусственной поджелудочной железой с двумя гормонами (инсулин и глюкагон) и обычной помповой инсулинотерапией соответственно [52].

Зафиксированы 52 эпизода гипогликемии с традиционной терапией с ИП (12 из которых были симптоматическими), 13 — с искусственной поджелудочной железой с одним гормоном (5 из которых были симптоматическими) и 9 — с искусственной поджелудочной железой с двумя гормонами (0 из которых были симптоматическими); количество ночных гипогликемий — 13 (0 — симптоматических), 0 и 0 соответственно [52]. (Гипогликемией считали концентрации глюкозы в плазме менее 3,3 ммоль/л с симптомами или менее 3,0 ммоль/л независимо от симптомов).

Таким образом, системы искусственной поджелудочной железы с одним и двумя гормонами обеспечили лучше гликемический контроль, чем обычная терапия с инсулиновой помпой, а искусственной поджелудочной железы с одним гормоном может быть достаточно для ночного контроля гликемии без увеличения количества эпизодов гипогликемии [52].

Вывод

Проведенные клинические исследования помогли оценить безопасность и эффективность применения инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Декларация о конфликте интересов

Авторы не заявили ни одного потенциального конфликта интересов в отношении авторства и публикации этой статьи.

Финансирование

Авторы не получили никакой финансовой поддержки авторства и публикации этой статьи.

Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. — K.: Medbook, 2014. — 192 p.)
2. [No authors listed] 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. — Vol. 329, № 14. — p. 977-986.
3. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>.
4. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // BMJ. — 2012. — Vol. 344. — p. d7292.
5. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // JAMA Intern. Med. — 2013. — Vol. 173, № 9. — p. 825-828.
6. Weinzimer S.A., Ternand C., Howard C., Chang C.T., Becker D.J., Laffel L.M.; Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. 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. — Vol. 31, № 2. — p. 210-215.
7. Logtenberg S.J., Kleefstra N., Houweling S.T., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 6. — p. 1169-1172.
8. Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S., Miller R., Orchard T.J. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005) // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169, № 14. — p. 1307-1316.
9. Lipska K.J., Montori V.M. ACP Journal Club. In type 1 diabetes, intensive insulin therapy for 6.5 y reduced mortality at 27 y compared with usual care // Ann. Intern. Med. — 2015. — 162 (10): JC12. doi: 10.7326/ACPJC-2015-162-10-012.
10. Bharucha A.E., Batey-Schaefer B., Cleary P.A., Murray J.A., Cowie C., Lorenzi G., Driscoll M., Harth J., Larkin M., Christofi M., Bayless M., Wimmergren N., Herman W., Whitehouse F., Jones K., Kruger D., Martin C., Ziegler G., Zinsmeister A.R., Nathan D.M.; Diabetes Control and Complications Trial — Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus // Gastroenterology. — 2015. — Vol. 149, № 2. — p. 330-339.
11. Aiello L.P., Sun W., Das A., Gangaputra S., Kiss S., Klein R., Cleary P.A., Lachin J.M., Nathan D.M. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes // Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 372, № 18. — p. 1722-1733.
12. Pop-Busui R., Hotaling J., Braffett B.H., Cleary P.A., Dunn R.L., Martin C.L., Jacobson A.M., Wessells H., Sarma A.V.; DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular autonomic neuropathy, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: findings from the DCCT/EDIC // J. Urol. — 2015. — Vol. 193, № 6. — p. 2045-2051.

13. Orchard T.J., Nathan D.M., Zinman B., Cleary P., Brillon D., Backlund J.Y., Lachin J.M. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313, № 1. – p. 45-53.
14. Sarma A.V., Hotaling J., Dunn R.L., Cleary P.A., Braffett B.H., Kim C., Martin C., Herman W., Gatcomb P., Jacobson A.M., Holt S.K., Wessells H.; DCCT/EDIC Research Group. Poor glycemic control is associated with reduced prostate specific antigen concentrations in men with type 1 diabetes // *Urol*. – 2015. – Vol. 193, № 3. – p. 786-793.
15. Lachin J.M., White N.H., Hainsworth D.P., Sun W., Cleary P.A., Nathan D.M. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, № 2. – p. 631-642.
16. McGee p., Steffes M., Nowicki M., Bayless M., Gubitosi-Klug R., Cleary P., Lachin J., Palmer J.; DCCT/EDIC Research Group. Insulin secretion measured by stimulated C-peptide in long-established Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) cohort: a pilot study* // *Diabet Med*. – 2014. – Vol. 31, № 10. – p. 1264-1268.
17. Kim C., Cleary P.A., Cowie C.C., Braffett B.H., Dunn R.L., Larkin M.E., Gatcomb P.M., Wessells H.B., Nathan D.M., Sarma A.V.; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort* // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, № 3. – p. 701-708.
18. Genuth S.M., Backlund J.Y., Bayless M., Bluemke D.A., Cleary P.A., Crandall J., Lachin J.M., Lima J.A., Miao C., Turkbey E.B.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive versus conventional therapy and history of glycemia on cardiac function in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 10. – p. 3561-3569.
19. Turkbey E.B., Redheuil A., Backlund J.Y., Small A.C., Cleary P.A., Lachin J.M., Lima J.A., Bluemke D.A.; Diabetes Control and Complications Trial / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group*. Aortic distensibility in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 8. – p. 2380-2387.
20. Purnell J.Q., Zinman B., Brunzell J.D.; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study* // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 2. – p. 180-187.
21. de Boer I.H., Sachs M.C., Cleary P.A., Hoofnagle A.N., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Sun W., Zinman B., Brunzell J.D.; Diabetes Control and Complication Trial / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group*. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2012. – Vol. 97, № 12. – p. 4780-4788.
22. de Boer I.H., Sun W., Cleary P.A., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – Vol. 365, № 25. – p. 2366-2376.
23. Turkbey E.B., Backlund J.Y., Genuth S., Jain A., Miao C., Cleary P.A., Lachin J.M., Nathan D.M., van der Geest R.J., Soliman E.Z., Liu C.Y., Lima J.A., Bluemke D.A.; DCCT/EDIC Research Group. Myocardial structure, function, and scar in patients with type 1 diabetes mellitus // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 16. – p. 1737-1746.
24. Polak J.F., Backlund J.Y., Cleary P.A., Harrington A.P., O'Leary D.H., Lachin J.M., Nathan D.M.; DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study* // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, № 2. – p. 607-613.
25. Larkin M.E., Backlund J.Y., Cleary P., Bayless M., Schaefer B., Canady J., Nathan D.M.; Diabetes Control and Complications Trial / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group*. Disparity in management of diabetes and coronary heart disease risk factors by sex in DCCT/EDIC // *Diabet Med*. – 2010. – Vol. 27, № 4. – p. 451-458.
26. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Tamborlane W.V., Danis R.P., Hainsworth D.P., Davis M.D.; DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, № 5. – p. 1244-1253.
27. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Danis R.P., Davis M.D., Hainsworth D.P., Hubbard L.D., Lachin J.M., Nathan D.M. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial // *Arch. Ophthalmol*. – 2008. – Vol. 126, № 12. – p. 1707-1715.
28. Perkins B.A., Halpern E.M., Orszag A., Weisman A., Houlden R.L., Bergenstal R.M., Joyce C. Sensor-augmented pump and multiple daily injection therapy in the United States and Canada: post-hoc analysis of a randomized controlled trial // *Can. J. Diabetes*. – 2015. – Vol. 39, № 1. – p. 50-54.
29. Bergenstal R.M., Tamborlane W.V., Ahmann A., Buse J.B., Dailey G., Davis S.N., Joyce C., Peoples T., Perkins B.A., Welsh J.B., Willi S.M., Wood M.A.; STAR3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 363, № 4. – p. 311-320.
30. Logtenberg S.J., Kleefstra N., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Use of short-term real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes patients on continuous intraperitoneal insulin infusion: a feasibility study // *Diabetes Technol. Ther*. – 2009. – Vol. 11, № 5. – p. 293-299.
31. Battelino T., Conget I., Olsen B., Schütz-Fuhrmann I., Hommel E., Hoogma R., Schierloh U., Sulli N., Bolinder J.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 12. – p. 3155-3162.
32. Charpentier G., Benhamou P.Y., Dardari D., Clergeot A., Franc S., Schaepleynck-Belicar p., Catargi B., Melki V., Chaillous L., Farret A., Bosson J.L., Penfornis A.; TeleDiab Study Group. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study) // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, № 3. – p. 533-539.
33. Sherr J.L., Cengiz E., Palerm C.C., Clark B., Kurtz N., Roy A., Carria L., Cantwell M., Tamborlane W.V., Weinzimer S.A. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 10. – p. 2909-2914.
34. Hovorka R., Kumareswaran K., Harris J., Allen J.M., Elleri D., Xing D., Kollman C., Nodale M., Murphy H.R., Dunger D.B., Amiel S.A., Heller S.R., Wilinska M.E., Evans M.L. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies // *BMJ*. – 2011 Apr 13; 342: d1855. doi: 10.1136/bmj.d1855.
35. Haidar A., Legault L., Matteau-Pelletier L., Messier V., Dallaire M., Ladouceur M., Rabasa-Lhoret R. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015. – Vol. 3, № 8. – p. 595-604.
36. Hovorka R., Elleri D., Thabit H., Allen J.M., Leelarathna L., El-Khairi R., Kumareswaran K., Caldwell K., Calhoun P., Kollman C., Murphy H.R., Acerini C.L., Wilinska M.E., Nodale M., Dunger D.B. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, № 5. – p. 1204-1211.
37. Choudhary P., Shin J., Wang Y., Evans M.L., Hammond P.J., Kerr D., Shaw J.A., Pickup J.C., Amiel S.A. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, № 9. – p. 2023-2025.

38. Chase H.P., Doyle F.J., Zisser H., Renard E., Nimri R., Cobelli C., Buckingham B.A., Maahs D.M., Anderson S., Magni L., Lum J., Calhoun P., Kollman C., Beck R.W.; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 10. – p. 623-632.
39. Zisser H., Renard E., Kovatchev B., Cobelli C., Avogaro A., Nimri R., Magni L., Buckingham B.A., Chase H.P., Doyle F.J., Lum J., Calhoun P., Kollman C., Dassau E., Farret A., Place J., Breton M., Anderson S.M., Dalla Man C., Del Favero S., Bruttomesso D., Filippi A., Scotton R., Phillip M., Atlas E., Muller I., Miller S., Toffanin C., Raimondo D.M., De Nicolao G., Beck R.W.; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites // *Diabetes Technol. Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 10. – p. 613-622.
40. Haidar A., Legault L., Dallaire M., Alkhatieb A., Coriati A., Messier V., Cheng P., Millette M., Boulet B., Rabasa-Lhoret R. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial // *CMAJ.* – 2013. – Vol. 185, № 4. – p. 297-305.
41. Kordonouri O., Hartmann R., Remus K., Bläsing S., Sadeghian E., Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy // *Pediatr. Diabetes.* – 2012. – Vol. 13, № 7. – p. 540-544.
42. Kovatchev B.P., Renard E., Cobelli C., Zisser H.C., Keith-Hynes P., Anderson S.M., Brown S.A., Chernavsky D.R., Breton M.D., Farret A., Pelletier M.J., Place J., Bruttomesso D., Del Favero S., Visentin R., Filippi A., Scotton R., Avogaro A., Doyle F.J. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, № 7. – p. 1851-1858.
43. Bergenstal R.M., Klonoff D.C., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A.J., Welsh J.B., Lee S.W., Kaufman F.R.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 3. – p. 224-232.
44. Weiss R., Garg S.K., Bode B.W., Bailey T.S., Ahmann A.J., Schultz K.A., Welsh J.B., Shin J.J. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study // *Diabetes Technol. Ther.* – 2015. – Vol. 17, № 8. – p. 542-547.
45. Klonoff D.C., Bergenstal R.M., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A., Welsh J.B., Lee S.W. ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2013. – Vol. 7, № 4. – p. 1005-1010.
46. Haidar A., Farid D., St-Yves A., Messier V., Chen V., Xing D., Brazeau A.S., Duval C., Boulet B., Legault L., Rabasa-Lhoret R. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus // *Diabetes Metab.* – 2014, Vol. 40, № 3. – p. 211-214.
47. Wilson D.M., Calhoun P.M., Maahs D.M., Chase H.P., Messer L., Buckingham B.A., Aye T., Clinton P.K., Hramiak I., Kollman C., Beck R.W.; In Home Closed Loop Study Group. Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* – 2015. – Vol. 17, № 6. – p. 385-391.
48. Capel I., Rigla M., García-Sáez G., Rodríguez-Herrero A., Pons B., Subías D., García-García F., Gallach M., Aguilar M., Pérez-Gandía C., Gómez E.J., Caixàs A., Hernando M.E. Artificial pancreas using a personalized rule-based controller achieves overnight normoglycemia in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 3. – p. 172-179.
49. Leelarathna L., Dellweg S., Mader J.K., Allen J.M., Benesch C., Doll W., Ellmerer M., Hartnell S., Heinemann L., Kojzar H., Michalewski L., Nodale M., Thabit H., Wilinska M.E., Pieber T.R., Arnolds S., Evans M.L., Hovorka R.; AP@home Consortium. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, № 7. – p. 1931-1937.
50. Ramotowska A., Szybowska A. Bolus calculator and wirelessly communicated blood glucose measurement effectively reduce hypoglycaemia in type 1 diabetic children – randomized controlled trial // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 30, № 2. – p. 146-153.
51. Kovatchev B.P., Renard E., Cobelli C., Zisser H.C., Keith-Hynes P., Anderson S.M., Brown S.A., Chernavsky D.R., Breton M.D., Mize L.B., Farret A., Place J., Bruttomesso D., Del Favero S., Boscarì F., Galasso S., Avogaro A., Magni L., Di Palma F., Toffanin C., Messori M., Dassau E., Doyle F.J. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, № 7. – p. 1789-1796.
52. Haidar A., Legault L., Messier V., Mitre T.M., Leroux C., Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – p. 17-26.

(Надійшла до редакції 29.03.2016 р.)

Клінічні дослідження щодо застосування інсулінового інфузійного дозатора («інсулінової помпи») для лікування цукрового діабету 1-го типу

І.П. Пастер, Л.К. Соколова, М.Д. Тронько

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження щодо застосування інсулінового інфузійного дозатора («інсулінової помпи») для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, інсуліновий інфузійний дозатор («інсулінова помпа»), клінічні дослідження.

Clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur, L.K. Sokolova, M.D. Tronko

State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Information are presented, on the clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin infusion dispenser («insulin pump»), clinical trials.