

© А. О. ЕМЕЛЬЯНОВ, 2009

УДК 615.357:577.175.722].03:616.379-008.64].032

А. О. Емельянов

ПОМПОВАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — академик РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий, Москва

Инсулиноterapia — фармацевтическое лечение, используемое у больных диабетом для снижения уровня глюкозы крови. У пациентов, получающих инсулиноterapia, оптимизация уровня глюкозы крови может быть достигнута с помощью различных типов инсулина и разными методами, такими, как MDI (multiple daily injections) — режим множественных ежедневных инъекций, CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) — длительная подкожная инфузия инсулина и традиционная терапия.

Режим CSII был предложен в 1970-х годах как путь для достижения и поддержания жесткого контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа (СД1) [32]. С этого времени разработано множество различных инсулиновых помп и решено множество технических проблем. В последнее десятилетие эти устройства стали гораздо безопаснее, меньше в размерах и удобнее для применения на практике. Как MDI, так и CSII относятся к режимам интенсифицированной инсулинотерапии. Однако за счет продолжительного введения инсулина в режиме базисной секреции метод CSII более физиологичен. Режим CSII может обеспечить более эффективный способ доставки инсулина в кровяное русло и минимизировать риск гипогликемий. Он может оказаться предпочтительным для тех, кто испытывает сложности со следованием режиму MDI. В то же время при использовании данного метода могут развиваться побочные эффекты, включая техническую неисправность помпы, инфицирование в местах установки катетера, раздражение или дискомфорт [7, 19]. Согласно некоторым последним публикациям [18, 34, 37], такие нежелательные явления теперь возникают реже.

Последний опубликованный метаанализ исследований, сравнивающих CSII и MDI [33, 36], продемонстрировал улучшение гликемического контроля с использованием помповой терапии у пациентов с СД1. В настоящее время только несколько обзоров посвящено применению CSII у взрослых, подростков и маленьких детей с СД1, а также у пациентов с СД2.

Были проанализированы рандомизированные контролируемые исследования пациентов любого пола и возраста, страдающих СД1 или СД2 и получающих инсулиноterapia (исключая беременных). При этом продолжительность исследования была не менее 4 нед и в нем участвовали не менее 10 пациентов. Были приняты в расчет исследования, которые сравнивали круглосуточное использование CSII с MDI (таким образом, исследования с применением помповой терапии только ночью были исключены). Инсулиноterapia классифицировали как MDI, если более 50% всех пациентов в группе сравнения получали 3 инъекции инсулина короткого действия в день и более. Вид инсулина короткого действия должен был быть одинаковым в обеих группах, будь это инсулин регулар или аналог. Исследования, проведенные в смешанных группах пациентов (больные с СД1, СД2, дети), были исключены из анализа независимо от результатов, представленных отдельно для каждой группы обследованных.

Взрослые пациенты с СД1. Все исследования имели открытый дизайн: 7 — параллельный и 10 — перекрестный. В общей сложности 908 пациентов приняли участие в 17 рандомизированных исследованиях. Продолжитель-

ность наблюдения составляла от 5 нед до 2 лет. В 12 исследованиях использовался регулярный человеческий или свиной инсулин, а в 5 — аналоги инсулина ультракороткого действия в режимах MDI и CSII. В 1 исследовании [31] режим MDI сравнивался с двумя режимами CSII, в одном из которых базальная доза в течение всей ночи была фиксирована, а во втором увеличена в ранние утренние часы (5–8 ч).

Качество 15 исследований было оценено по категории С (достаточных доказательств нет — имеющихся данных недостаточно для вынесения решения, но рекомендации могут быть даны с учетом других обстоятельств) и только 2 — по категории В (относительная убедительность доказательств — достаточно аргументов в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение). Одно исследование имело такой серьезный дефицит качества [31], что его результаты не были включены в соответствующий анализ. В этой работе пациентов опрашивали на предмет удовлетворенности лечением немедленно после процесса рандомизации ($n = 96$), если они соглашались с назначенным лечением. Если они отказывались, их немедленно исключали из исследования. Это не является стандартной процедурой, и фактически 32 пациента в этом исследовании были исключены еще до начала терапии.

Исследования с участием пациентов с СД2. Оба исследования имели открытый параллельный дизайн [22, 35], было рандомизировано 234 пациента. Продолжительность исследований составила 24 и 54 нед соответственно. В обоих исследованиях использовались аналоги инсулина ультракороткого действия для MDI- и CSII-режимов. Подробная информация о типах инсулина и моделях инсулиновых помп представлена в таблице. Качество одного исследования было оценено по категории С, а другого — по категории В.

Исследования с участием детей, больных СД1. Из всех доступных нам рандомизированных контролируемых исследований 1 имело перекрестный дизайн [40], а 2 других — параллельный [17, 48]. В общей сложности 74 ребенка приняли участие в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях. Продолжительность периодов лечения и наблюдения в 2 исследованиях была 16 нед, а в 1 — 52 нед. В 2 исследованиях участвовали подростки [17, 40]. Одно из них включало детей младшего возраста, в среднем 4 лет. В исследовании с более старшими детьми использовали инсулин регулар [40], в 2 других с участием детей младшего возраста — аналоги инсулина в инсулиновых помпах и в качестве болюса в режиме MDI в группе сравнения. Инсулин гларгин применяли в качестве базального инсулина у всех пациентов в группе MDI в одном исследовании [40] и у 60% детей в конце другого [48], в то время как оставшиеся больные в этом исследовании в качестве базиса использовали инсулины NPH и ультраленте. Качество одного исследования было оценено по категории С и 2 других — по категории В.

Гликемический контроль — гликированный гемоглобин. В метаанализ [29] были включены 12 работ по изменению уровня гликированного гемоглобина в конце исследования. Когда было подсчитано стандартизованное среднее различие (standardised mean difference — SMD), эффект между группами лечения составлял $-0,6$ (95% CI: $-0,87, -0,22$) при сравнении групп CSII и MDI в пользу

Характеристика исследований, включенных в обзор

Исследования	Дизайн	Продолжительность	n	Возраст обследованных	CSII-режим			MDI-режим	Результаты в конце исследования, mean (p value)				Качество исследования	
					длительность диабета, годы	тип инсулина	модель помпы		короткий/длинный инсулин	малые гипогликемии против общего числа гипогликемий	HbA _{1c} , %	общая доза инсулина		масса тела
Adults, type 1														
J. Bak и соавт., 1987 [1]	Перекрестное	6 мес	20	24	6	Regular	G-MS-36	Regular/NPH	n.a.	n.a.	46.6 vs 51.9 (p < 0,05)	76,6 vs 74,8 (p < 0,01)	C	
I. Berg и соавт., 1998 [4]	Параллельное	24 мес	33	18—19, median 27	10—12, median 15	n.a.	n.a.	n.a./n.a.	n.a.	8,6 vs 9,6 (p < 0,02)	0,95 vs 0,91	n.a.	C	
J. Chiasson и соавт., 1984 [8]	Перекрестное	3 мес	12	33	14—16	Regular	MHI	Regular/ultralente	n.a.	9,1 ^d vs 8,7 ^d (NS)	43,9 vs 56,1 (p < 0,01)	n.a.	C	
A. Ciavarella и соавт., 1985 [9]	Параллельное	12 мес	14	33	14—16	n.a.	MJ-MC-2	Regular/n.a.	n.a.	9,0 ^d vs 11,4 ^d	45 vs 45	n.a.	C	
J. DeVries и соавт., 2002 [16]	Параллельное	16 мес	79	36—37	18	Insulin analogue	HTr-PI	Analogue/NPH	3,1 vs 2,0	n.a.	n.a.	77,9 vs 80,7	C	
H. Hanaire-Broutin и соавт., 2000 [20]	Перекрестное	4 мес	41	44	20	Insulin analogue	MM-506/507, HTr-D/V	Analogue/NPH	2,0 vs 2,2 (NS)	7,9 vs 8,2 (p < 0,001)	38,5 vs 47,3 (p < 0,0001)	68,7 vs 69,0 (NS)	C	
I. Hirsch и соавт., 2005 [24]	Перекрестное	5 мес	10	43	22	Insulin analogue	Prestudy insulin pump	Analogue/glargine	1,2 vs 1,1 (NS)	n.a.	40,9 vs 46,1 (p = 0,08)	n.a.	C	
Home и соавт., 1982 [25]	Перекрестное	10 нед	11	40	22	Regular	MHI-1001, AS-6C	Regular/ultralente	0,3 vs 0,4 (n.a.)	10,0 ^d vs 11,7 ^d (p = 0,026)	51 vs 80 (p = 0,004)	68,9 vs 67,0 (p = 0,023)	C	
R. Hoogma и соавт., 2006 [26]	Перекрестное	18 мес	27	35—37	14—15	Insulin analogue	HTr-VIOO, HTr-PI-VIOO	Analogue/NPH	0,9 vs 1,1 (S)	7,5 vs 7,7 (p < 0,001)	0,53 vs 0,71 (p < 0,0001)	n.a.	C	
R. Nosadini и соавт., 1988 [31]	Параллельное	1 год	96	32—36	7—8	n.a.	MJ-MC-20, BTr-II	Regular/n.a.	0,7 vs 1,1 (S)	6,3 vs 7,1 (unclear)	n.a.	n.a.	C	
N. Saurbrey и соавт., 1988 [38]	Перекрестное	10 нед	21	32	15	Regular	AS-6C, Med-209	Regular/monotard	n.a.	7,6 vs 7,6 (NS)	0,62 vs 0,64	n.a.	C	
A. Schiffrin и соавт., 1982 [39]	Перекрестное	6 мес	20	25	10	Regular	MHI-1001	Regular/NPH	n.a.	8,2 ^d vs 8,4 ^d (NS)	41,0 vs 44,0 (NS)	n.a.	C	
A. Schmitz и соавт., 1989 [42]	Перекрестное	6 мес	10	37	24	Regular	Nor-I	Regular/NPH	n.a.	7,0 vs 7,7 (p = 0,002)	0,55 vs 0,60 (p = 0,02)	73,0 vs 72,8 (NS)	C	
Y. Schottenfeld-Naor и соавт., 1985 [43]	Перекрестное	4 мес	11	29	15	Regular	Nor-I, Med-209-100, AS-6MP	Regular/NPH	2,6 vs 3,3 (NS)	7,8 ^d vs 8,9 ^d (p < 0,001)	38,0 vs 46,3 (p < 0,01)	n.a.	C	
E. Tsui и соавт., 2001 [46]	Параллельное	9 мес	27	36	15—17	Insulin analogue	MM-507	Analogue/NPH	2,0 vs 1,9 (NS)	7,4 vs 7,6 (NS)	0,6 vs 0,7 (NS)	n.a.	B	
Ziegler и соавт., 1990 [49]	Параллельное	2 года	96	32, median	15—18, median	Regular	Nor-I, BTr-I + II, AS-8MP, Pro-EI	Regular/NPH	n.a.	8,7 ^d vs 8,4 ^d (NS)	n.a. (NS)	24,2 vs 22,5 kg/m ² (S)	C	
Oslo Study 1985—1988 [6, 11—15, 21]	Параллельное	2 года	30	26—27	13	Regular	Nor-I, AS-6C	Regular/NPH	1,7 vs 1,2 (NS)	8,7 ^d vs 9,1 ^d (n.a.)	0,68 vs 0,72 (NS)	70,5 vs 75,1 (NS)	B	
Patients, tupe 2														
W. Herman и соавт., 2005 [22]	Параллельное	52 нед	107	66—67	15—17	Insulin analogue	MM-508	Analogue/glargine	1,1 vs 1,2 (NS)	6,6 vs 6,4 (NS)	108 vs 108 (p = 0,998)	n.a.	B	
P. Raskin и соавт., 2003 [35]	Параллельное	24 нед	127	55—56	12—14	Insulin analogue	MM-507	Analogue/NPH	0,2 vs 0,3 (n.a.)	7,6 vs 7,5 (NS)	0,7 vs 0,8 (n.a.)	98,1 vs 97,6 (NS)	C	
Children, tupe 1														
E. Doyle и соавт., 2004 [17]	Параллельное	16 нед	32	13	6—7	Insulin analogue	MM-508, Par-511	Analogue/l glargine	n.a.	7,2 vs 8,1 (p < 0,05)	0,9 vs 1,2 (p = 0,003)	n.a.	B	
A. Schiffrin и соавт., 1983 [40, 41]	Перекрестное	16 нед	20	15	9	Regular	MHI-2703	Regular/NPH or lente	n.a.	8,9 ^d vs 9,7 ^d (p < 0,05)	0,73 vs more (p < 0,001)	n.a.	C	
D. Wilson и соавт., 2005 [48]	Параллельное	1 год	22	4	1	Insulin analogue	MM-508	Analogue/glargine ^o	Similar	7,9 vs 7,7 (NS)	0,62 vs 0,73 (n.a.)	n.a.	B	

Примечание. n.a. (not applicable) — неприменимо; vs (versus) — против; NS (non significant) — статистически незначимо; median — средний.

метода MDI, что соответствует значению $-0,6\%$ в оригинальных единицах. I^2 -статистика методом Хиггинса (оценка процента вариабельности) была оценена в 75% , что указывает на существенную гетерогенность.

В 6 из 12 исследований использовался HbA_{1c} , в то время как в 6 других — HbA_1 при измерении гликированного гемоглобина. Анализ различных методов показал, что в исследованиях, использующих HbA_1 , различия между группами CSII и MDI были статистически значимыми в пользу CSII с взвешенным средним различием (weighted median difference — WMD) $-0,4\%$ (95% CI: $-0,65, -0,20$; $I^2 = 72\%$). Для других исследований, в которых измерялся HbA_1 , WMD составлял $-0,6\%$ (95% CI: $-1,34, 0,14$; $I^2 = 84\%$).

В исследованиях продолжительностью меньше 6 мес для гликированного гемоглобина при сравнении режимов CSII и MDI SMD был $-0,4$ (95% CI: $-0,82, -0,01$), что эквивалентно $-0,4\%$ в оригинальных единицах. В исследованиях большей длительности (6 мес и более) при сравнении методов CSII и MDI SMD составлял $-0,7\%$ (95% CI: $-1,24, -0,19$), что соответствует $-0,8$ в оригинальных единицах. В обоих исследованиях были доказательства гетерогенности для коротких ($I^2 = 55\%$) и продолжительных ($I^2 = 82\%$) исследований. Для исследований, использующих параллельный дизайн, SMD для гликированного гемоглобина был $-0,9\%$ (95% CI: $-1,64, -0,10$; $I^2 = 85\%$) при сравнении методов CSII и MDI, что соответствует $-1,2\%$ в оригинальных единицах. Для исследований с перекрестным дизайном SMD для гликированного гемоглобина был $-0,4\%$ (95% CI: $-0,68, -0,07$; $I^2 = 52\%$), что соответствует $-0,4\%$ в оригинальных единицах. Для исследований, опубликованных в 2000 г. и позднее, WMD был $-0,4\%$ (95% CI: $-0,60, -0,14$; $I^2 = 69\%$) при сравнении методов CSII и MDI.

Пациенты с СД2. В обоих исследованиях [22, 35] не было значительных различий в уровне HbA_{1c} между группами лечения в конце исследования (см. таблицу).

Исследования с участием детей, больных СД1. Гликированный гемоглобин снижался более выражено у пациентов группы CSII во всех трех анализируемых исследованиях. В конце наблюдений HbA_{1c} / HbA_{1s} был значительно ниже в группе CSII в исследованиях, проведенных у подростков [17, 40]. В исследовании, включающем детей младшего возраста [48], гликированный гемоглобин был немного выше в группе CSII, но не достигал статистической значимости (см. таблицу).

Потребность в инсулине

Взрослые пациенты с СД1. Из 14 исследований, публикующих данные о потребности в инсулине в конце исследования, в 12 докладывалось, что доза инсулина была ниже в группах, получающих лечение методом CSII [13, 18, 20, 24–26, 38, 39, 42, 43, 46]. В 7 из этих исследований [1, 8, 20, 25, 26, 42, 43] различия были статистически значимыми.

В одном исследовании [9] не выявлено различий между группами лечения, а в другом [4] было показано статистически незначимое увеличение потребности в инсулине в группе пациентов, использующих помповую инсулинотерапию. В более поздних исследованиях пациенты, рандомизированные в группу CSII, начинали терапию с более высокой дозы инсулина, и в дальнейшем у них отмечалось более значимое ее снижение или меньшее увеличение по сравнению с больными группы MDI.

Исследования с участием пациентов с СД2. К концу исследования не было показано значительного различия в потребности в инсулине. P. Raskin и соавт. [35] показали небольшое снижение потребности в инсулине в группе CSII по сравнению с группой MDI, в то время как W. Hergman и соавт. [22] не нашли таких различий.

Дети с СД1. Во всех 3 исследованиях отмечалась более низкая потребность в инсулине в группе CSII по сравнению с MDI в конце периода наблюдения. При этом в исследованиях с подростками [17, 40] эти различия были статистически значимыми.

Гипогликемии

Различия между исследованиями. В связи с различиями в определениях гипогликемических эпизодов и продолжительности исследований (от 5 до 104 нед), из-за частого пропуска измерений и малого числа пациентов, имевших тяжелые гипогликемии, метаанализ гипогликемических эпизодов не проводился [29].

Тяжелые гипогликемии у взрослых пациентов с СД1. Во всех исследованиях тяжелые гипогликемические эпизоды были редки. В 4 из 17 исследований [4, 8, 9, 25] о них нет упоминаний. В 3 других [38, 42, 43] отмечалось, что тяжелые гипогликемии не развивались. Информация о числе пациентов с тяжелыми гипогликемиями имеется в 6 исследованиях [1, 13, 16, 20, 24, 39], также в 4 [26, 31, 46, 49] представлены менее подробные данные о проценте или числе тяжелых гипогликемических эпизодов в группах лечения. Пропорция пациентов с тяжелыми гипогликемиями колебалась от 0 до 0,13 в группе CSII и от 0 до 0,4 в группе MDI. Только в 2 исследованиях [13, 16] имелась информация о результатах формального статистического теста по числу пациентов с тяжелыми гипогликемиями в группах лечения, которые не имели статистических различий.

Средние/легкие гипогликемии у взрослых пациентов с СД1. В 6 из 17 исследований [1, 4, 8, 9, 38, 42] не было отчета о средних или легких гипогликемиях. В 2 других исследованиях [25, 46] представлены данные только об общем числе гипогликемий, но в последнем [46] может быть подсчитан процент средних/легких гипогликемий, так как указано количество тяжелых гипогликемий. В 6 исследованиях [13, 16, 20, 24, 26, 43] дана информация о числе случаев средней/легкой гипогликемии на 1 пациента за определенный период времени, которое колеблется от 0,9 до 3,1 случая в неделю на пациента в группе CSII и от 1,1 до 3,3 случая в неделю в группе MDI. Среднее значение составляет 1,9 для группы CSII и 1,7 для MDI. Из-за большого числа лиц, вышедших из исследования [31], данные этой работы не включены в итоговый результат. В одном исследовании [39] представлено только общее число случаев гипогликемий средней тяжести за весь период наблюдения. Двухгодичное исследование, проведенное D. Ziegler [49], анализирует только число гипогликемических эпизодов на группу в течение 6-месячного периода; оно выше в группе CSII и статистически значимо в 3 из 4 периодов.

Тяжелые гипогликемии у пациентов с СД2. Информация о тяжелых гипогликемиях представлена в обоих публикациях [22, 35]. Во всех случаях тяжелые гипогликемические эпизоды крайне редки. В одном исследовании [35] не отмечалось тяжелых гипогликемий, а в другом [22] 3 пациента в группе CSII и 6 в группе MDI перенесли тяжелые гипогликемии. По числу эпизодов на 1 пациента в год не было статистических различий, хотя отмечалась тенденция к их уменьшению в группе CSII (CSII — 0,1 и MDI — 0,2 события на 1 пациента в год).

Гипогликемии средней тяжести у пациентов с СД2. Подробные данные по числу гипогликемий средней тяжести представлены в обоих исследованиях [22, 25], с незначительным снижением частоты гипогликемий в группе CSII [22] (CSII — 1,1 и MDI — 1,2 события на 1 пациента в год). В исследовании, проведенном P. Raskin [35], число гипогликемий было также ниже в группе CSII: 0,8 (CSII) и 1,2 (MDI) эпизода на 1 пациента в месяц.

Тяжелые гипогликемии у детей с СД1. Во всех анализируемых исследованиях число тяжелых гипогликемических эпизодов очень мало: только 3 случая были зафиксированы у пациентов в группе CSII и 6 — в группе MDI. В одном исследовании [17] 4 пациента в группе MDI и 1 в группе CSII перенесли тяжелые гипогликемии. Не выявлено различий в группах CSII и MDI в 2 других исследованиях [40, 48], где описывалось по одному эпизоду тяжелой гипогликемии в каждой группе лечения.

Нежелательные явления

Исследования с участием взрослых пациентов с СД1. Информация о нежелательных явлениях, иных, чем гипогликемии, была недостаточной во всех доступных публикациях.

Только в 4 исследованиях фиксировались серьезные нежелательные явления, иные, чем гипогликемии. Число таких случаев было мало, а в 2 исследованиях [43, 44] серьезные нежелательные явления не отмечались. В другом исследовании [49] выявлен только 1 такой эпизод, в результате которого пациент вышел из группы лечения CSII. В другой работе [26] докладывалось о 15 серьезных нежелательных явлениях в группе MDI по сравнению с 20 случаями в группе CSII (включая 4 эпизода кетоацидоза).

Данные о случаях кетоацидоза были представлены в 10 исследованиях. Только в 1 из них [31] докладывалось о статистически значимом увеличении случаев кетоацидоза в группе MDI по сравнению с обеими группами CSII (с фиксированным и изменяемым режимом введения базальной дозы инсулина), но это исследование не принималось в анализ по причине большого количества недочетов в процессе рандомизации. В исследовании D. Ziegler [49] отмечалось, что число эпизодов кетоацидоза на 100 пациенто-лет было выше в группе CSII, но различие не было статистически значимым. Все другие исследования отмечали только несколько эпизодов кетоацидоза: в 3 наблюдениях был 1 случай кетоацидоза в группе CSII [24, 38, 43], в другом исследовании [16] кетоацидоз имел место в обеих группах лечения, и еще в одном [26] докладывалось о 4 случаях кетоацидоза в группе CSII и отсутствии их в группе MDI. В исследовании из Oslo [14] у 2 пациентов развился кетоацидоз в группе CSII и не отмечалось случаев кетоацидоза в группе MDI. Данные по гипергликемии были представлены только в одном исследовании. Однако из-за большого количества неточностей результаты гипергликемических эпизодов этого исследования [31] не могут быть интерпретированы.

В 4 исследованиях отмечались проблемы в местах инфузии инсулина. В исследовании R. Hoogma [26] 8,2% пациентов в группе CSII по сравнению с 0,8% в группе MDI имели проблемы в местах введения инсулина, без предоставления более подробной информации. В другом исследовании [38] имели место 3 эпизода подкожной инфекции в группе CSII (в 1 случае потребовалось хирургическое вмешательство) у тех же пациентов, у которых развился кетоацидоз. В одной работе [43] нежелательные явления в местах инфузии фиксировались дважды, кроме того, имелись проблемы с подачей инсулина (например, проблемы с катетером, остановка помпы или ошибки в введении дозы инсулина, проблемы с батареей, фиксацией резервуара). В исследовании Oslo [14] отмечалось 8 эпизодов развития подкожных абсцессов у 6 пациентов в группе CSII по сравнению с отсутствием таковых в группе MDI. Только в одной публикации [31] была информация о смертности: умер 1 пациент в группе CSII с изменяемым режимом введения базальной дозы инсулина. У пациента отмечался высокий уровень гликемии в течение 2 дней перед смертью, гипертермия и ацетонурия, и уровень глюкозы крови не снижался в ответ на увеличение вводимой дозы инсулина.

Пациенты с СД2. В обеих публикациях представлена информация о местных реакциях в местах введения инсулина. В одном исследовании [22] значительно больше пациентов в группе MDI имели гематомы в местах инъекций по сравнению с группой CSII, где у значительного числа пациентов отмечались воспаления или раздражения в местах инфузии инсулина. В другом исследовании [35] только в группе CSII были реакции в местах введения инсулина, но не представлены данные о статистической значимости. В обоих исследованиях было больше технических проблем в группе CSII. Данные по гипергликемическим эпизодам были представлены в одном исследовании [35]. Эти эпизоды отмечались значительно чаще в группе MDI, хотя информация о статистической значимости не представлена.

Дети с СД1. В исследовании E. Doyle [17] было по одному эпизоду кетоацидоза для обеих групп лечения, в то время как в другом исследовании [48] во всех группах кетоацидоз не зафиксирован. Другая информация о нежелательных явлениях в этих публикациях не представлена.

У взрослых пациентов с СД1 лечение методом CSII по сравнению с MDI ведет к лучшему гликемическому контролю, со снижением потребности в инсулине и без увеличения частоты гипогликемических эпизодов. CSII может быть, таким образом, признан лучшим методом выбора у взрослых пациентов с СД1. У пациентов с СД2 лечение методом CSII не показало результатов лучшего гликемического контроля по сравнению с методом MDI. Также не отмечалось различий по частоте гипогликемических эпизодов и потребности в инсулине. Таким образом, можно сделать заключение, что метод CSII у пациентов с СД2 не имеет преимуществ перед методом MDI. Результаты работ, проведенных у подростков с СД1, показывают лучший эффект CSII-терапии по сравнению с методом MDI в плане изменения уровня гликированного гемоглобина, но вследствие низкого числа обследованных и малой продолжительности исследований можно с меньшей уверенностью говорить о положительном результате терапии у подростков по сравнению со взрослыми. Также нет ясной информации о частоте гипогликемий у подростков из-за недостаточного числа работ. Вследствие ограниченных данных, имеющихся в наличии, невозможно сделать заключение об эффекте CSII-терапии у детей младшего возраста.

Анализ обзоров [23, 29, 47] по оценке эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии для 3 групп пациентов представляет определенные сложности при интерпретации значимости результатов. Проводимые исследования и качество публикаций были низкими, а информация об особенностях высококачественных исследований, которые могли быть включены в анализ, в большинстве случаев пропущена. В дальнейшем в метаанализе различий HbA_{1c} у пациентов с СД1 [26] была определена высокая степень гетерогенности. Положительный эффект лечения методом CSII был сходен в исследованиях, продолжавшихся до 6 мес и больше. При сравнении исследований, согласно их дизайну, результаты оставались статистически значимыми в пользу метода CSII как в параллельных, так и в перекрестных исследованиях. В исследованиях, использующих определение HbA_{1c}, метод CSII показал статистически значимое снижение его уровня, а в более старых работах, использующих определение HbA₁ для оценки гликемического контроля, различия между группами лечения не имели статистической значимости. Три исследования, опубликованных в 2000 г. и позднее, где использовались самые современные устройства введения инсулина (которые были также предложены к применению в амбулаторной практике в клинике медицинского университета Граца), поддерживали преимущества лечения методом CSII. Однако даже в тех исследованиях, где использовались аналоги

инсулина ультракороткого действия, не было доказано их явного клинического преимущества [45].

Однако ни один из этих чувствительных методов анализа не может объяснить наблюдаемую гетерогенность, которая скорее всего вызвана комбинацией нескольких сложных факторов (исследования до 1982 г., низкое качество исследований, различный дизайн исследований, малые группы лечения, различные типы помп и т. д.). Необходимо также отметить, что гетерогенность может быть вызвана не только качественно различными результатами, но и количественными различиями. Из этих ограничений ясно, что данные, полученные в результате последних метаанализов [29, 47], должны критически оцениваться, даже если они похожи на показатели прежних метаанализов [10, 33, 36].

В отношении потребности в инсулине метаанализ не проводился, так как сложно интерпретировать данные из разных исследований, где в одних оценивается потребность в инсулине на 1 человека в день, а в других — потребность на массу тела в день.

Дальнейшие проблемы интерпретирования результатов возникают из-за разных определений гипогликемических эпизодов, различной продолжительности исследований, малого числа пациентов с тяжелыми гипогликемиями и часто пропущенных результатов измерений гликемии во время эпизода.

Данные по нежелательным явлениям также неудовлетворительны во всех исследованиях, включенных в обзор. Результаты показывают, что нет различий в частоте нежелательных явлений между группами. Кетоацидоз в некоторых случаях чаще имеет место в группе CSII; процент местных реакций и технические проблемы также выше у пациентов на помповой инсулинотерапии. В одном исследовании показано значительное увеличение гипергликемических эпизодов в группе CSII, а в другом зарегистрирована смерть пациента в группе CSII.

В то время как результаты этого обзора по эффективности метода CSII по сравнению с методом MDI у взрослых пациентов с СД1 и СД2 могут быть признаны ясными, требуются дальнейшие исследования по оценке эффективности CSII-терапии у детей и подростков с СД1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bak J. F., Nielsen O. H., Pedersen O., Beck-Nielsen H. // *Diabet. Res.* — 1987. — Vol. 6. — P. 155–158.
2. Bangstad H. J., Kofoed-Enevoldsen A., Dahl-Jorgensen K., Hansi K. F. // *Diabetologia.* — 1992. — Vol. 35. — P. 1165–1171.
3. Bangstad H. J., Osterby R., Dahl-Jorgensen K. et al. // *Diabetologia.* — 1994. — Vol. 37. — P. 483–490.
4. Berg T. J., Nourooz-Zadeh J., Wolff S. P. et al. // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 1295–1300.
5. Brinckmann-Hansen O., Dahl-Jorgensen K., Hanssen K. F., Sandvik L. // *Am. J. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 100. — P. 644–653.
6. Brinckmann-Hansen O., Dahl-Jorgensen K., Hanssen K. F., Sandvik L. // *Ophthalmology* — 1988. — Vol. 95. — P. 1358–1366.
7. Chantelau E., Spraul M., Muhlhauser I. et al. // *Diabetologia.* — 1989. — Vol. 32. — P. 421–426.
8. Chiasson J. L., Ducros F., Poliquin-Hamet M. et al. // *Diabetes Care.* — 1984. — Vol. 7. — P. 331–337.
9. Ciavarella A., Vannini P., Flammini M. et al. // *Diabet. Metab.* — 1985. — Vol. 1. — P. 3–8.
10. Colquitt J. L., Green C., Sidhu M. K. et al. // *Hlth Technol. Assess.* — 2004. — Vol. 8. — P. 1–171.
11. Dahl-Jorgensen K., Brinckmann-Hansen O., Hanssen K. F. et al. // *Br. Med. J.* — 1985. — Vol. 290. — P. 811–815.
12. Dahl-Jorgensen K., Brinckmann-Hansen O., Hanssen K. F. et al. // *Br. Med. J.* — 1986. — Vol. 293. — P. 1195–1199.
13. Dahl-Jorgensen K. // *Acta Endocrinol.* — 1987. — Vol. 284. — P. 1–38.
14. Dahl-Jorgensen K., Hanssen K. F., Kierulf P. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1988. — Vol. 117. — P. 19–25.
15. Dahl-Jorgensen K., Torjesen P., Hanssen K. F. et al. // *Diabetes.* — 1987. — Vol. 36. — P. 1–5.
16. DeVries J. H., Snoek F. J., Kostense P. J. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2074–2080.
17. Doyle E. A., Weinzierl S. A., Steffen A. T. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1554–1558.
18. Guilhem I., Leguerrier A. M., Lecordier F. et al. // *Diabet. Metab.* — 2006. — Vol. 32. — P. 279–284.
19. Guinn T. S., Bailey G. J., Mecklenburg R. S. // *Diabetes Care.* — 1988. — Vol. 11. — P. 46–51.
20. Hanaire-Broutin H., Melki V., Bessieres-Lacombe S., Tauber J. P. // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23. — P. 1232–1235.
21. Hanssen K. F., Dahl-Jorgensen K., Brinckmann-Hansen O. // *Acta Endocrinol.* — 1985. — Vol. 272. — P. 57–60.
22. Herman W. H., Hag L. L., Johnson S. L. et al. // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 1568–1573.
23. Higgins J. P. T., Green S., eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.4* // *TI Cochrane Library.* — Chichester, 2005. — Issue 2.
24. Hirsch I. B., Bode B. W., Garg S. et al. // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 533–538.
25. Home P. D., Capaldo B., Burrin J. M. et al. // *Diabetes Care.* — 1982. — Vol. 5. — P. 466–471.
26. Hoogma R. P., Hammond P. J., Gomis R. et al. // *Diabet. Med.* — 2006. — Vol. 23. — P. 141–147.
27. Husted S. E., Nielsen H. K., Bak J. F., Beck-Nielsen H. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 19. — P. 90–94.
28. Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. et al. // *Control Clin. Trials.* — 1996. — Vol. 17. — P. 1–12.
29. Jeitler K., Horvath K., Berghold A. et al. // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 941–951.
30. Moher D., Cook D. J., Eastwood S. et al. // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 1896–1900.
31. Nosadini R., Velussi M., Fioretto P. et al. // *Diabet. Nutr. Metab.* — 1988. — Vol. 1. — P. 289–296.
32. Pickup J., Mattock M., Kerry S. // *Br. Med. J.* — 2002. — Vol. 324. — P. 705.
33. Pickup J. C., Keen H., Parsons J. A., Alberti K. G. // *Br. Med. J.* — 1978. — Vol. 1. — P. 204–207.
34. Plotnick L. P., Clark J. M., Brancati F. L., Erlinger T. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 1142–1146.
35. Raskin P., Bode B. W., Marks J. B. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2598–2603.
36. Retnakaran R., Hochman J., DeVries J. H. et al. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2590–2596.
37. Richardson T., Kerr D. // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 661–667.
38. Saurbrey N., Arnold-Larsen S., Moller-Jensen B., Kuhl C. // *Diabet. Med.* — 1988. — Vol. 5. — P. 150–153.
39. Schiffrin A., Belmonte M. M. // *Diabetes.* — 1982. — Vol. 31. — P. 255–264.
40. Schiffrin A., Desrosiers M., Moffatt M., Belmonte M. M. // *J. Pediatr.* — 1983. — Vol. 103. — P. 522–527.
41. Schiffrin A. D., Desrosiers M., Aleyassine H., Belmonte M. M. // *Diabetes Care.* — 1984. — Vol. 7. — P. 107–113.
42. Schmitz A., Christiansen J. S., Christensen C. K. et al. // *Dan. Med. Bull.* — 1989. — Vol. 36. — P. 176–178.
43. Schottenfeld-Naor Y., Galatzer A., Karp M. et al. // *Israel J. Med. Sci.* — 1985. — Vol. 21. — P. 822–828.
44. Schulz K. F., Chalmers I., Hayes R. J., Altman D. G. // *J. A. M. A.* — 1995. — Vol. 273. — P. 408–412.
45. Siebenhofer A., Plank J., Berghold A. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Issue 2.
46. Tsui E., Barnie A., Ross S. et al. // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1722–1727.
47. Weissberg-Benchell J., Antisdelo-Lomaglio J., Seshadri R. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 1079–1087.
48. Wilson D. M., Buckingham B. A., Kunselman E. L. et al. // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 5–19.
49. Ziegler D., Dannehl K., Koschinsky T. et al. // *Diabet. Nutr. Metab.* — 1990. — Vol. 3. — P. 203–213.

Поступила 10.11.08