

Инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа в остром периоде инсульта: значение метода введения инсулина

Проф. Л.Г. СТРОНГИН, И.Г. ГРИГОРЯН, проф. А.В. ГУСТОВ, к.м.н. Н.Г. БЕЛЯЕВА*

Нижегородская государственная медицинская академия

Гипергликемия в остром периоде инсульта ухудшает прогноз у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности внутривенного и подкожного введения инсулина у пациентов СД в остром периоде инсульта при одинаковом целевом уровне гликемии 7,8—10,0 ммоль/л. При поступлении пациентов рандомизировали в группу внутривенного введения инсулина ($n=36$) и группу подкожных инъекций ($n=37$). Внутривенная инфузионная инсулинотерапия ассоциировалась с более благоприятной динамикой инсульта, оцениваемой по шкале инсульта Национального института здоровья США ($p<0,01$) и индексу повседневной функциональной активности ($p<0,001$), меньшей вариабельностью гликемии ($p<0,01$) и меньшей частотой гипогликемических событий ($p=0,019$), чем подкожные инъекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсульт, гликемический контроль.

Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus in the period of acute stroke: the importance of the insulin administration technique

L.G. STRONGIN, I.G. GRIGORYAN, A.V. GUSTOV, N.G. BELYAEVA

Nizhni Novgorod State Medical Academy

Hyperglycemia in the period of acute stroke aggravates prognosis of its outcome in the patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). The objective of the present study was to compare the effectiveness and safety of intravenous and subcutaneous administration of insulin to the patients presenting with DM2 in the period of acute stroke for the achievement of the same target blood glucose level of 7.8—10.0 mmol/l. At admission, the patients were randomized into two groups to be treated either with intravenous ($n=36$) or subcutaneous ($n=37$) injections of insulin. Intravenous insulin therapy resulted in a more favourable dynamics of the clinical course of the stroke patients estimated based on the National Institute of Health stroke scale (NIHSS) ($p<0.001$) and the activity of daily living (ADL) index ($p<0.01$). Moreover, it was associated with a reduced variability of glycaemia ($p<0.01$) and a lower frequency of hypoglycemic episodes ($p=0.019$) compared with subcutaneous injections.

Key words: type 2 diabetes mellitus, stroke, glycaemic control.

Известно, что гипергликемия в остром периоде инсульта ухудшает его прогноз у больных сахарным диабетом (СД) [1—3]. Однако до настоящего времени остаются спорными как целевые уровни гликемии [4], так и обязательность постоянной инфузии инсулина у таких больных. Исследование THIS [5], в котором сравнивали строгий (целевой уровень гликемии $<7,2$ ммоль/л с инфузией инсулина) и традиционный (целевой уровень $<11,1$ ммоль/л с подкожным введением инсулина) контроль гликемии, показало несколько лучшие исходы инсульта в группе строгого контроля, однако и гипогликемии наблюдались исключительно в этой группе. Инфузия инсулина превосходила по эффективности и безопасности подкожную инсулинотерапию при целевом диапазоне гликемии 6,0—8,0 ммоль/л [6] в обеих группах. В то же время такое сравнение не проводилось при целевой гликемии 7,8—10,0 ммоль/л, рекомендованной для больных СД в критических состояниях [7, 8].

Цель настоящего исследования — сравнение эффективности и безопасности двух вариантов инсулинотерапии: внутривенной инфузии и подкожного введения инсулина у пациентов СД 2-го типа в остром периоде инсульта, при одинаковом целевом уровне гликемии 7,8—10,0 ммоль/л, рекомендованным «Национальным руководством по эндокринологии» для такой категории пациентов [9].

Материал и методы

Дизайн исследования приведен на **рис. 1**. В исследование включены 73 пациента, госпитализированных в палату интенсивной терапии по поводу ишемического или геморрагического инсульта (первые 24 ч от появления симптомов) и имеющих либо СД2 в анамнезе, либо гипергликемию >11 ммоль/л при поступлении. Диагноз инсульта устанавливался по критериям Российского национального руководства по неврологии [10].

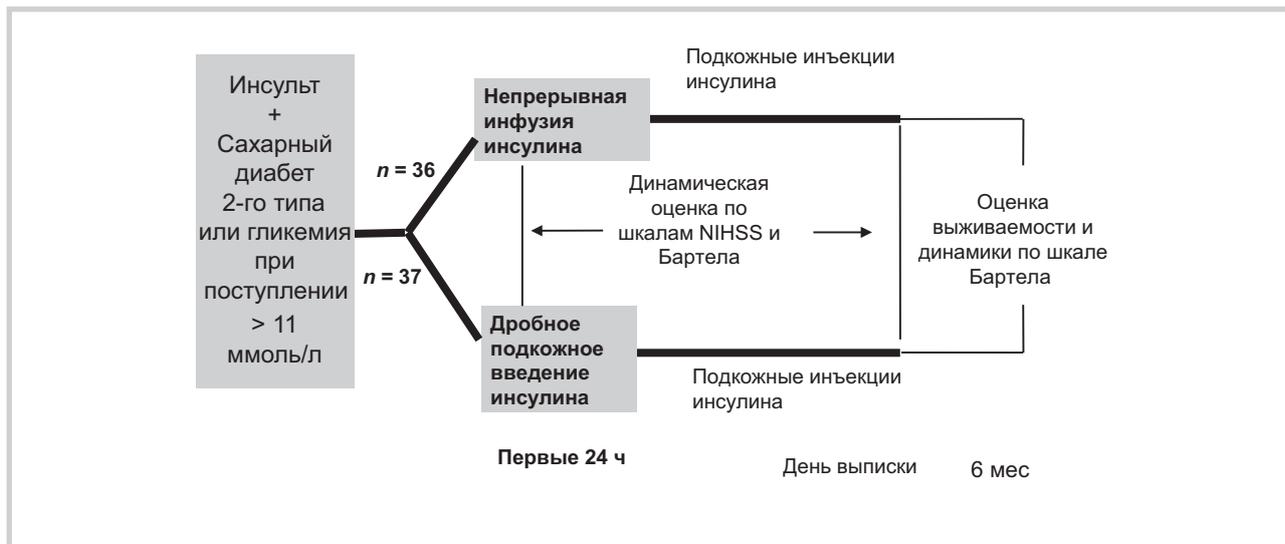


Рис. 1. Дизайн исследования.

Эффективность лечения инсульта оценивали по динамике неврологических симптомов (NIHSS) и индексу повседневной функциональной активности (BADLI).

Критериями исключения служили: СД 1-го типа и другие специфические типы СД, транзиторная ишемическая атака, проведение тромболизиса, острые метаболические осложнения СД, наличие сопутствующего заболевания, существенно сокращающего ожидаемую продолжительность жизни, госпитализация позднее 24 ч с момента появления симптомов инсульта.

При поступлении пациенты случайным образом разделялись на две группы: 1-я группа внутривенного введения инсулина и 2-я группа дробных подкожных инъекций инсулина. Пациентам 1-й группы в течение первых 24 ч после госпитализации вводили инсулин короткого действия (актрапид), 50 ед которого разводили в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Инфузию осуществляли шприцевым насосом Perfusor compact B-BRAUN (Германия). Скорость инфузии определялась по динамике гликемии капиллярной крови квалифицированным специалистом, который наблюдал больного в течение суток. Измерение гликемии проводили раз в 1 ч в капиллярной крови глюкометром Accu-Check Performa (компания «Roche Diagnostics GmbH», Германия). Результаты измерения каждые 6 ч проверялись исследованием венозной крови на биохимическом анализаторе CLIMA MC-15. В группе подкожных инъекций инсулина применяли дробное подкожное введение инсулина короткого действия (актрапида). Инсулин вводили каждые 2–3 ч. Уровень гликемии в этой группе определяли каждые 2–3 ч теми же способами, что и в 1-й группе. Целевым диапазоном считали гликемию 7,8–10,0 ммоль/л в обеих группах. По истечении 24 ч все больные получали подкожную инсулинотерапию по одинаковой схеме.

Всем больным проводили общеклиническое и биохимическое исследование крови. Для оценки гликемического контроля в период, предшествующий госпитализации, определялся уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), который исследовался методом аффинной хроматографии с помощью прибора NycoCard Reader II («Axis-Shield», Норвегия). Качество гликемического контроля в первые 24 ч оценивалось для каждой группы по времени достижения целевого диапазона гликемии, по удержанию гликемии в целевом диапазоне (доля больных, у которых 85% измеренных значений глюкозы крови находились в целевом диапазоне), по среднему уровню гликемии за первые 24 ч, по вариабельности гликемии — средней амплитуде колебаний гликемии —MAGE [11].

Безопасность оценивали по частоте биохимических гипогликемий, за которые принимались эпизоды снижения гликемии ниже 3,9 ммоль/л.

Эффективность лечения инсульта оценивали по динамике известных [12] балльных неврологических шкал — NIHSS, индексу повседневной функциональной активности (BADLI) и 6-месячной выживаемости.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакетов программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде $Mean \pm SD$, где $Mean$ — среднее значение показателя, SD — стандартное отклонение, или, при описании данных, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывались медиана и квартили Me (25–75%). Для определения статистической значимости абсолютных величин использовали критерии Манна–Уитни; вычисление различий частот в независимых выборках проводи-

Таблица 1. Общая характеристика групп

Показатель	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=37)	p
Возраст, годы	71 (64–74)	73 (65–79)	0,33
Мужчины, %	39,0	44,0	0,86
Длительность АГ, годы	16 (12,5–26)	18 (12,5–26)	0,64
Инсульт в анамнезе, %	25,0	22,0	0,62
Ишемический инсульт, %	87,0	90,0	0,82
NIHSS, баллы	23,6±10,0	22,0±8,0	0,69
BADLI, баллы	15,4±13,2	17,7±14,1	0,27

Таблица 2. Характеристики сахарного диабета в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=37)	p
Длительность СД, годы	7,0 (3,0–12,0)	6,0 (3,5–12,5)	0,93
HbA _{1c} , %	9,4 (7,4–10,1)	9,5 (6,2–10,5)	0,36
Гликемия при поступлении, ммоль/л	15,9±5,2	16,2±5,3	0,75
Инсулинотерапия, %	36,0	30,0	0,56

Таблица 3. Качество гликемического контроля в первые 24 ч

Показатель	Группа ВВИТ (n=36)	Группа ПКИТ (n=37)	p
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	8,7±1,0	9,8±0,95	0,025
Поддержание целевого уровня гликемии после его достижения (85% значений гликемии внутри диапазона 7,8–10,0 ммоль/л), % пациентов	72,0	32,4	<0,001
Средняя амплитуда колебаний гликемии, ммоль/л	1,0±0,35	5,3±0,91	<0,01
Эпизоды снижения глюкозы крови <3,9 ммоль/л, %	5,6	21,6	0,019

Таблица 4. Результаты лечения больных инсультом в сравниваемых группах на госпитальном этапе

Показатель	Группа ВВИТ	Группа ПКИТ	p
Летальность, %	25,0	32,4	0,32
Δ NIHSS поступление — выписка, баллы	12 (9–14)	8 (6–12)	<0,001
Δ BADLI поступление — выписка, баллы	45 (35–55)	25 (15–35)	<0,001
Длительность пребывания в стационаре, сут	22 (17–24)	24 (22–27)	0,018

лось с помощью критерия χ^2 Пирсона. За достоверные принимались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, приведенные в табл. 1 и 2, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между группами в отношении демографических данных, тяжести основного заболевания и сопутствующего СД.

Динамика среднего уровня гликемии в исследуемых группах представлена на рис. 2. В обеих группах этот показатель достигал целевого диапазона через 2–3 ч, но удержание гликемии в этом диапазоне в течение суток оказалось существенно лучше в 1-й группе (ВВИТ). Визуальное впечатление подтверждается показателями качества гликемического контроля (табл. 3). Действительно, в группе ВВИТ

более чем у $2/3$ пациентов гликемия удерживалась в целевом диапазоне, тогда как в группе ПКИТ — только у $1/3$. Это явилось следствием значительно большей вариабельности гликемии в группе ПКИТ: средняя амплитуда колебаний гликемии в этой группе многократно превышала таковую в группе ВВИТ. Значимо чаще в группе ПКИТ наблюдались и гипогликемии, хотя средняя гипергликемия за первые 24 ч в этой группе оказалась выше.

Результаты лечения инсульта на госпитальном этапе отражены в табл. 4. За время пребывания в стационаре умерли 9 (25%) пациентов ВВИТ и 12 (32,4%) — в группе ПКИТ ($p > 0,05$). Госпитальная летальность среди пациентов с геморрагическим типом инсульта составила 100% и также не различалась между группами.

У выживших пациентов динамика неврологических шкал в обеих группах была положительной, но различия между поступлением в стационар и выпи-

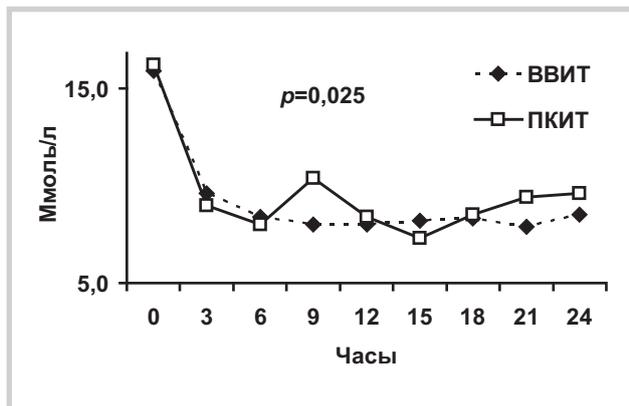


Рис. 2. Динамика гликемии за первые 24 ч.

ВВИТ — кривая, представляющая собой динамику гликемии за 24 ч в группе внутривенной инсулинотерапии; ПКИТ — кривая, представляющая собой динамику гликемии за 24 ч в группе подкожных инъекций инсулина.

ской оказались значимо больше в группе ВВИТ. Кроме того, пациенты группы ПКИТ значимо дольше находились в стационаре.

Отдаленные результаты лечения представлены на рис. 3 и 4. Рис. 3 отражает тенденцию к более высокой 6-месячной выживаемости в группе ВВИТ, однако степень различия между группами не достигает статистической значимости. В то же время динамика показателя функционального восстановления (BADLI) у пациентов, переживших этот период, оказалась значимо лучше в группе ВВИТ (см. рис. 4).

Таким образом, внутривенная инфузионная терапия у больных СД2 в первые 24 ч ОНМК ассоциируется с более благоприятной динамикой инсульта, оцениваемой по шкалам NIHSS и BADLI.

Преимущество ВВИТ перед ПКИТ в отношении динамики неврологической симптоматики, вероятно, обусловлено, во-первых, тем, что использование внутривенной инфузии при целевом диапазоне глюкозы крови 7,8—10,0 ммоль/л позволяет минимизировать риск гипогликемических состояний. Ведь именно низкий уровень глюкозы крови является опасным для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, особенно для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Гипогликемии встречались у 5,6% пациентов группы ВВИТ и у 21,6% — группы ПКИТ.

Во-вторых, при внутривенной инфузии вариабельность гликемии была значительно меньше, чем в группе подкожных инъекций. Негативное влияние высокой вариабельности гликемии на прогноз СД и его осложнений подтверждается многими исследованиями [13, 14]. Оно связывается с токсичным действием колебаний уровня гликемии за счет усиления оксидативного стресса. Мы выявили обратную корреляцию показателя вариабельности гликемии

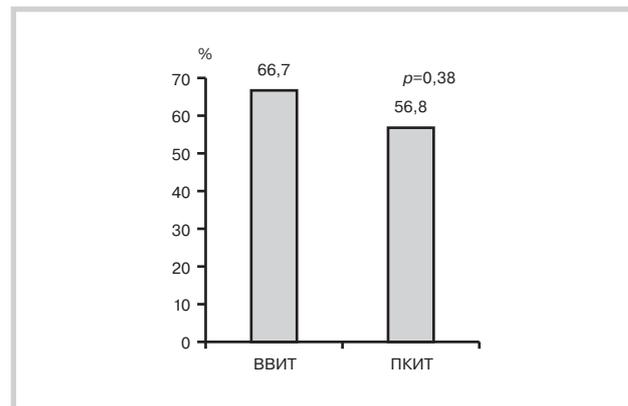


Рис. 3. Выживаемость пациентов сравниваемых групп через 6 мес.

ВВИТ — группа внутривенной инсулинотерапии; ПКИТ — группа подкожных инъекций инсулина.

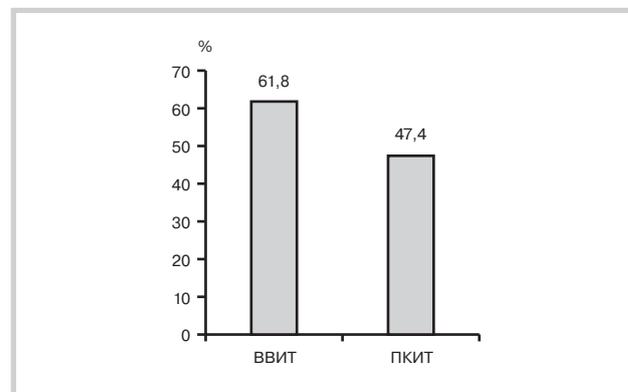


Рис. 4. Разница значений BADLI при поступлении в стационар и через 6 мес.

MAGE (значимо более высокого в группе ПКИТ) с динамикой по шкале NIHSS ($r=-0,56$; $p=0,008$).

Хотя тенденция к более высокой 6-месячной выживаемости пациентов группы ВВИТ не достигала степени статистической значимости, ряд косвенных данных свидетельствует о неслучайности этих различий. Так, в группе выживших пациентов гипогликемии зарегистрированы в 16% случаев, а среди умерших до 6 мес — в 39% ($p<0,01$). У пациентов со значением MAGE менее 3 ммоль/л выживаемость была значимо выше и составила 62% ($p<0,001$). Следовательно, выживаемость значимо связана с характеристиками гликемического контроля, различия по которым в отношении достоверности и направленности были аналогичными между группами ВВИТ и ПКИТ.

В работе И.Ю. Демидовой и А.Г. Маковой [6] различия внутрибольничной летальности между группами ВВИТ и ПКИТ оказались статистически значимыми. Поскольку принципиальное отличие этого исследования от нашего заключается в целевом диапазоне гликемического контроля (6,0—

8,0 ммоль/л против 7,8—10,0 ммоль/л), представляется весьма вероятным, что по мере повышения целевого уровня гликемии различия между результатами применения разных методов инсулинотерапии нивелируются. Более того, при относительно высоких (>10 ммоль/л) целевых уровнях инфузионная терапия не имеет преимуществ и во многих лечебных учреждениях сложна для реализации [15]. Однако, как показывают результаты настоящего исследования, для принятого у больных с инсультом в сочетании с СД2 целевого диапазона 7,8—10,0 ммоль/л преимущество внутривенной инфузии инсулина в остром периоде является несомненным; именно этот метод должен быть рекомендован для использования в отделениях нейрореанимации.

Выводы

1. Использование непрерывной внутривенной инфузии инсулина для контроля гликемии с целевым диапазоном 7,8—10,0 ммоль/л у больных СД2 в первые 24 ч инсульта имеет преимущество перед лечением дробными подкожными инъекциями инсулина в отношении уменьшения неврологической

симптоматики, снижения частоты гипогликемий и сокращения сроков госпитализации.

2. Шестимесячная выживаемость больных инсультом в сочетании с СД2 находится в обратной зависимости от вариабельности гликемии и частоты гипогликемических событий в первые 24 ч госпитализации. Однако, несмотря на то что вариабельность гликемии и частота гипогликемий были значительно меньшими в группе инфузионной терапии, тенденция к лучшей выживаемости этой группы по сравнению с группой подкожного введения инсулина не достигла уровня статистической значимости.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования — Л.Г. Стронгин, А.В. Густов, Н.Г. Беляева

Сбор и обработка материала — И.Г. Григорян

Статистическая обработка данных — Л.Г. Стронгин, И.Г. Григорян

Написание текста — Л.Г. Стронгин, Н.Г. Беляева

Редактирование — Л.Г. Стронгин, А.В. Густов, Н.Г. Беляева

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426-2432. doi: 10.1161/hsl1001.096194
- Вагапова Г.Р., Хасанова Д.Р., Нефедьева Д.Л., Демин Т.В. Особенности течения острого ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа. // *Казанский медицинский журнал*. — 2008. — Т. 89. — №6. — С. 795-800. [Vagapova GR, Hasanova DR, Nefed'eva DL, Demin TV. Osobennosti techeniya ostrogo ishemicheskogo insul'ta u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;89(6):795-800].
- Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) Trial: A Randomized Pilot Trial. *Stroke*. 2009;40(12):3804-3809. doi: 10.1161/strokeaha.109.561498
- Quinn TJ, Lees KR. Hyperglycaemia in Acute Stroke – To Treat or Not to Treat. *Cerebrovascular Diseases*. 2009;27(1):148-155. doi: 10.1159/000200453
- Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of Hyperglycemia In Ischemic Stroke (THIS): A Randomized Pilot Trial. *Stroke*. 2007;39(2):384-389. doi: 10.1161/strokeaha.107.493544
- Демидова И.Ю., Макова А.Г. Интенсивная инсулинотерапия при остром нарушении мозгового кровообращения. // *Фарматека*. — 2011. — №3. — С. 69-71. [Demidova IYu, Makova AG. Intensivnaya insulinoterapiya pri ostrom narushenii mozgovogo krovoobrascheniya. *Farmateka*. 2011;(3):69-71].
- Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive Insulin Therapy in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(4):268. doi: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00008
- Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1283-1297. doi: 10.1056/NEJMoa0810625
- Эндокринология. Национальное руководство. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 1072 с. [Endocrinology: National Guidelines. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 1072 p.]
- Неврология. Национальное руководство. / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1040 с. [Neurology: National Guidelines. Ed by E.I. Gusev, A.N. Kononov, V.I. Skvortsova, A.B. Gekht. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1040p.]
- Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*. 1970;19(9):644-655. doi:10.2337/diab.19.9.644
- Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей и научных сотрудников. — М.: Антидор; 2004. С. 32-35. [Belova AN. Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neyrohirurgii. *Rukovodstvo dlya vrachey i nauchnyh sotrudnikov*. Moscow: Antidor; 2004. - P. 32-35.]
- Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, Jr., May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *American Surgeon*. 2008 Aug;74(8):679-685; discussion 685.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *The Lancet*. 2009;373(9677):1798-1807. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60553-5
- Kreisel SH, Berschin UM, Hammes H-P, Leweling H, Bertsch T, Hennerici MG, et al. Pragmatic Management of Hyperglycaemia in Acute Ischaemic Stroke: Safety and Feasibility of Intensive Intravenous Insulin Treatment. *Cerebrovascular Diseases*. 2009;27(2):167-175. doi: 10.1159/000185608.