

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ

ФГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель федерального агентства Росмедтехнологий

_____ И.И. ДЕДОВ

_____ 2008г.

**ИНСУЛИНОВАЯ ПОМПА
В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Методические рекомендации №2008/3

Москва
2008 год

Методическое пособие для врачей подготовлено
под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова

А.О. Емельянов, В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева

Методическое пособие предназначено для эндокринологов, диабетологов, врачей общей практики, занимающихся лечением сахарного диабета, посвящено особенностям помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых взрослых.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. География распространения инсулиновых помп в мире	5
Глава 2. история развития инсулиновых помп	6
Глава 3. технические характеристики инсулиновых помп	9
Глава 4. принципы расчета дозы инсулина	16
Глава 5. результаты зарубежных исследований	17
Глава 6. результаты зарубежных исследований	22
Приложение №1 Рекомендации по применению инсулиновой помпы. Консенсус Европейского Общества детских эндокринологов (ESPE), Общества детских эндокринологов Lawson Wilkins (LWPES) и Международного Общества Диабета у детей и подростков (ISPAD), одобренный ADA и EASD»	31
Список Литературы	42

ВЕДЕНИЕ

Адекватное введение инсулина для достижения нормогликемии является основным путем достижения компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом, как в случаях абсолютной, так и относительной инсулиновой недостаточности. Тот факт, что инсулин является наиболее эффективным терапевтическим методом снижения сахара крови до нормального или почти нормального уровня, был установлен почти 80 лет назад. Вся 80-летняя история инсулинотерапии была историей борьбы за совершенствование качества инсулинов и методов его введения. В соответствии с современными требованиями ISPAD, дети, больные сахарным диабетом, должны стремиться к достижению целевых уровней углеводного обмена, к принятому во всем мире HbA1c ниже 7,6 %. Установлено, что достижение этих целевых результатов эффективно влияет на предотвращение, стабилизацию, и обратное развитие сосудистых осложнений, сопутствующих диабету. Результаты многочисленных исследований требуют достижения этих чрезвычайно строгих требований компенсации сахарного диабета. При этом необходимо проводить исследование причин, не позволяющих достигать целевых уровней гликемии, с тем чтобы совершенствовать инсулинотерапию.

Исследователи и клиницисты в настоящее время рассматривают инсулиновые помпы в качестве «золотого стандарта», с которым сравниваются все альтернативные методы введения инсулина. Основанием для такого заключения явились публикации многочисленных исследований, в которых было доказано, что применение инсулиновых помп обеспечивает максимальные возможности в достижении нормального сахара крови, что выражается снижением уровня HbA1c среди всех групп населения, независимо от возраста, пола и социально-экономического уровня. Этому снижению уровня гликемии, являющегося целью лечения больных диабетом, обычно сопутствует увеличение частоты гипогликемий. В исследованиях DCCT было показано, что каждое 10% снижение уровня HbA1c ассоциировано не только с 43% уменьшением риска прогрессирования ретинопатии,

но также и с 18 % увеличением риска серьезной гипогликемии вплоть до развития комы. Терапия инсулиновой помпой демонстрирует не только снижение сахара крови, но и одновременное уменьшение частоты случаев гипогликемий, которые обычно наблюдаются при улучшении показателей углеводного обмена.

ГЛАВА 1. ГЕОГРАФИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНСУЛИНОВЫХ ПОМП В МИРЕ

Подсчитано, что в 2001 г. более 127 тыс. больных в Соединенных Штатах использовали непрерывное подкожное введение инсулина (CSII) — инсулиновые помпы. Из сотрудников органов здравоохранения с СД 1 типа, входящих в профессиональные секции Американской Диабетической Ассоциации или Американской Ассоциации Обучения Диабета, 60% использовали инсулиновую помпу для лечения диабета. Количество пациентов, использующих помпы, ежегодно возрастает.

Если увеличение количества больных с диабетом 1 типа среди взрослого населения США было экстраординарным, то среди детей оно имело характер взрыва. В то время как в 1997 году количество детей и подростков, использующих помповую терапию, было меньше 500, то к 1999 году оно превысило 5000. Причина этого – *понимание пациентами и врачами, что инсулиновая помпа является альтернативой с широкой возможностью индивидуального подбора дозы инсулина и меньшим числом ограничений для ребенка, по сравнению с режимом множественных ежедневных инъекций*. При этом пациентам удается достигать лучших показателей углеводного обмена при одновременном снижении частоты гипогликемий (27 — 32).

Сегодня использование постоянного подкожного введения инсулина растет во всем мире: более 300 тыс. пациентов в США и более 300 тыс. пациентов во всем мире применяют инсулиновые помпы (Табл.1)

Таблица 1. Количество помп и численность населения в некоторых странах (данные на 2008 г.))

Государство	Количество помп	Численность населения
США	300 000	280 000 000
Германия	50 000	82 000 000
Франция	105 000	60 000 000
Нидерланды	11 000	16 000 000
Польша	2 400	41 000 000
Чехия	4 400	10 000 000
Словакия	1 000	2 000 000
Россия	1 000	141 000 000

Причины широкого распространения инсулиновых помп во всем мире:

- 1) повышение требований к качеству лечения диабета
- 2) накопление доказательств эффективности и безопасности применения помп в клинической практике
- 3) техническое, функциональное и эстетическое совершенствование современных помп
- 4) возросшее внимание органов здравоохранения к доле стоимости расходов, связанных с развитием диабетических осложнений, в общей структуре расходов.

ГЛАВА 2. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОВЫХ ПОМП

Улучшение качества работы инсулиновой помпы происходит благодаря усовершенствованию всех составляющих компонентов помпы и прогрессу в получении новых видов инсулинов. Это происходит одновременно с улучшением наших знаний о необходимых целевых уровнях гликемии, основанных на ретроспективных исследованиях, дающих стимул к улучшению контроля диабета.

Усовершенствование технологии помпы привело к уменьшению величины помпы от размера рюкзака (разработана впервые Арнольдом Кадишом в Лос-Анджелесе) до современных помп, которые весят меньше 100 граммов (MiniMed 508).



Рис. 1. Первая инсулиновая помпа (1963)

Развитие инсулиновых помп (1979-1987)

Инсулиновая помпа представляет собой более совершенное, нежели шприц-ручка, средство для введения инсулина. Целью ее применения является достижение физиологического профиля инсулинемии у больных сахарным диабетом. Согласно концепции самых ранних помп, инсулин должен был вводиться внутривенно, с тем, чтобы максимально увеличить гибкость его действия. В последующих помпах, однако,

внутривенное введение инсулина было заменено на подкожное, что сделало использование помп доступным и более выполнимым. Однако длительное время имелись существенные ограничения из-за размера и веса помпы (18 X 7 X 6 см и приблизительно 400 г). Эти первые примитивные помпы были большие, а применение их ограничивалось еще и одной скоростью введения инсулина.

На сегодня в мире существует **семь компаний** – производителей инсулиновых помп



Рис. 2. Современные инсулиновые помпы

Для достижения разной скорости инфузии проводилось разбавление инсулина, что требовало не только повышенного расхода мощности батареи, но и больших затрат энергии пациента и клинических врачей для проведения адекватной терапии. Тем не менее, уже в первых исследованиях сообщалось о достижении близких к нормогликемии показателей углеводного обмена у взрослых и детей (3,4).

Необходимо отметить, что успехи в достижении компенсации сахарного диабета при применении инсулиновых помп стали возможны только благодаря появлению новых

технологий, позволяющих пациентам быстро и точно определять сахар в крови. *Самоконтроль глюкозы крови позволяет более точно подобрать скорость введения инсулина, имитирующую базисную его секрецию, и проводить коррекцию болюсной дозы, таким образом обеспечивая более точное и эффективное использование инсулина.*

Современные помпы стали легче и имеют меньшие размеры. Они способны обеспечивать введение базисного инсулина с любой заданной скоростью, которую можно дифференцировать в различные временные интервалы. Доза вводимого инсулина может меняться в различные дни в зависимости от меняющегося режима жизни: например, рабочий или выходной день, праздник, отпуск, занятия спортом, путешествия, изменение чувствительности к инсулину, связанное с предменструальным периодом или интеркуррентным заболеванием. Болюсное введение инсулина может быть запрограммировано, в соответствии с режимом и калоражем питания.

Безопасность помп стандартизирована и обеспечивает дополнительную гарантию, что насос производит постоянную поставку инсулина. Эти возможности, наряду с усовершенствованием обучения больных и проведения более частого контроля глюкозы, привели к снижению частоты диабетического кетоацидоза (5). Усовершенствованные катетеры соединяют резервуар с инсулином в помпе с подкожной клетчаткой пациента.

ГЛАВА 3. ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНСУЛИНОВЫХ ПОМП

Инсулиновая помпа представляет собой мобильное электронное устройство размером с пейджер, весом от 65 до 103 г (рис. 3).



Рис. 3. Инсулиновые помпы

Она имеет соленоидный мотор, который позволяет вводить инсулин (U-40, U-50, U-100) с шагом от 0,01 до 0,1 Ед и точностью +/- 5%. Внутри помпы вставляется пластмассовый резервуар с инсулином, емкостью от 1,8 до 3мл, из которого поршень подает инсулин в инфузионную систему и далее в подкожно-жировую клетчатку (рис. 4).



Рис. 4. Инсулиновая помпа с инфузионной системой.

При подборе профиля базисной инсулинемии инсулиновая помпа позволяет менять скорость введения инсулина каждые полчаса, например с 12-00 до 12-30 вводить инсулин со скоростью 0,5 Ед/час, с 12-30 до 13-00 – со скоростью 0,6 Ед/час и так далее. Более того, есть возможность заранее запрограммировать скорость подачи инсулина в разные дни недели, что очень удобно для людей, имеющих, к примеру, сидячую работу и любящих активный отдых. В случае резкого, неожиданного изменения режима дня, помпа имеет режим «временная базисная доза». При активизации этой функции текущий базальный режим отменяется, и помпа начинает подавать инсулин в новом режиме, в течение от 15

мин. до 24 часов. После отмены или прекращения времени действия этого режима, помпа вновь возвращается к подаче текущей базисной дозы.

Для регуляции постпрандиальной гликемии помпа имеет болюсный режим введения инсулина. Человек, желающий перекусить, может запустить его непосредственно во время еды, и инсулин будет подаваться со скоростью 0,1 Ед в несколько секунд. Болюсный режим имеет несколько модификаций:

«стандартный» или « нормальный» - инсулин подается быстро, вся рассчитанная на данный прием пищи алиментарная доза вводится одномоментно.

«продолгованный» режим или «квадратная волна» - в этом случае скорость подачи инсулина может быть растянута до 8 часов – это очень удобно при длительном застолье, если принимаются в основном «длинные углеводы».

«многоволновой» режим или «двойная квадратная волна» - сначала быстро подается часть болюсной дозы на легкоусвояемые углеводы, а затем медленно вторая часть – на «длинные углеводы».

Для удобства использования, инсулиновая помпа имеет звуковой, вибрационный и визуальный режимы для оповещения о процессе подачи и завершения подачи болюсной дозы, окончании инсулина в резервуаре, разряджении элементов питания, появлении различных неисправностей и сбоев. Также помпа имеет подсветку; некоторые модели имеют пульт дистанционного управления для подачи болюсной дозы и остановки подачи инсулина.

Инфузионный набор, через который инсулин подается в подкожно-жировую клетчатку, представляет собой гибкую пластиковую трубочку, длиной от 30 до 110 см с пластиковым катетером, иглой и пластырем на конце (рис. 5.). Игла после подкожного введения удаляется, и в подкожно-жировой клетчатке остается только катетер, который прочно фиксируется пластырем. Инфузионная система устанавливается раз в 2-3 дня, далее во избежание тромбирования катетера с прекращением подачи инсулина, рекомендуется установить новый инфузионный набор. Сама процедура установки в помпу резервуара,

подключения и введения катетера очень проста, занимает не более 5 минут, и не создает проблем у пациентов. Ниже приведены характеристики инсулиновых помп



Рис. 5. Инфузионный набор

Таблица 1. Характеристики инсулиновых помп.

Производитель	Jonson& Jonson	Deltac	Disetronic Roche	Medtronic	Insulet	Sooil
Model	IR-2020	Cozmo®	Spirit®	Paradigm 508/722	OmniPod	DiabecareIIS
						
Размеры, мм	51 x 77 x 18	46 x 80 x 24	81 x 56 x 20	508: 51 x 80 x 20 722: 51 x 91 x 20	pod: 41x61x18 pda: 66x110x26	46 x 77 x 19
Вес, г	84	76	78, 134 с заполненным картриджем и инфузионной системой	98 106	OP: 34 (полный резервуар) PDM: 112 (с батарежкой)	53

Размер резервуара	200 Ед пластик	300 Ед пластик	315 Ед	17 или 300 Ед	200 Ед	300Ед пластик
Соединение резервуара с катетером	замок «Люэр»	замок «Люэр»	замок «Люэр»	собственная разработка	встроенное	собственная разработка
Цвета	синий, серебристый, черный	синий, черный, фиолетовый	синий;	прозрачный, дымчатый, синий,	белый	черный, синий, розовый, зеленый, белый
Шаг увеличения базисной дозы	0.025 Ед	0.05 Ед	0.1 Ед от 0.1 до 25.0Ед/час	0.05 Ед	0.05 Ед/час- 30 Ед/час	0.1 Ед/час или 0.01 Ед/час
Максимальное количество базисных доз в день	12	48	24	48	48	24
Варианты базисных профилей	4	4	5	3	7	1
Интервал изменения базисной дозы, мин	30	30	60	30	3	60
Подача базисной дозы	фиксированное значение	каждые 3 мин	каждые 3 мин	При дозе 0,6 Ед/час – каждые 10 мин		каждые 4 мин
Временная базисная доза	от -90% до +200% с шагом 10% от 0,5 до 24 часов	шаг 0,05 Ед или от -10% до +150% от 0,5 до 72 часов	шаг 10% от 0 до 200%, от 15 мин до 24 часов	Шаг +/- 0.1 Ед от 0,5 до 24 часов	% или Ед/час (1-12 часов, шаг 30 мин.	шаг 10% от 0% до 200% до 12 часов
Шаг увеличения болюсной дозы	0.05 по визуальному или аудио сигналу	0.05, 0.1 визуально, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0 аудио	0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0	0.1 визуально, 0.5 or 1.0 визуально или аудио	0.05, 0.1, 0.5, 1.0 Ед	0.1, .05, 1.0 Ед
Учет углеводов и корректирующий коэффициент	да, ручной ввод, помощь через прогр. обеспечение EZManager Plus Palm	да, ручной ввод углеводов, гликемия через прилагаемый глюкометр CoZmonitor или ручной ввод	да, с помощью программного обеспечения	да, ручной ввод углеводов, гликемия вручную или от глюкометра	да	да, ручной ввод углеводов

Тип болюса	стандартный, расширенный, комбинир.	стандартный, расширенный, комбинир.	быстрый, стандартный, пролонгированный, многоволновой	стандартный, расширенный, комбинир.	стандартный, расширенный, комбинир.	стандартный, расширенный, комбинир.
Продолжительность введения 1 Ед болюса	от 1 до 4 сек	Настраиваемый, от 1 до 5 сек	5 сек	30 сек	40 сек	12 сек
Батарея	AA литиевая x 1	AAA x 1	AA x 1 щелочная или перезаряжаемая	AAA для помпы, А23 для дистанционного управления	AAA x 2 (КПК)	1/2 AA 3.6v литиевая
Продолжительность работы батареи	6-8 недель	3 недели	4 недели	3 недели	4 недели	8-10 недели
Мотор	постоянного тока	постоянного тока	постоянного тока	постоянного тока	шаговый	постоянного тока
Память	энергонезависимая, 600 болюсных доз, 270 базисных доз, 120 общих дневных доз, 30 сигналов тревоги, 60 промывок	энергонезависимая, на 90 дней (2000 изменений базальной, болюсной дозы, дозы на коррекцию, сигналы тревоги)	энергонезависимая, на 90 дней (4,500 событий); память на последние 30 болюсных доз, тревог, общая сут. доза инсулина, временная базисная доза	энергонезависимая, 4000 событий, (базальные дозы, 24 болюса, 7 дней общ. сутю доза инсулина)	данные за 90 дней (до 5400 записей)	последние 500 болюсов, промывок, общ. сут. доз, последние 100 сигналов тревоги
Программное обеспечение, загрузка данных в компьютер	ezManager Plus, инфракрасный порт и программное обеспечение Animas	CoZmanager: инфракрасный порт, программное обеспечение, возможность загрузки последних 4 000 событий	инфракрасный порт, индивидуальное программное обеспечение	система передачи данных в компьютер Care link и программное обеспечение Paradigm Pal 3/.0	нет	нет
Водонепроницаемость	от 12 до 24 часов	да	до 1 часа	устойчивость к брызгам	да	да
Дополнительные особенности	дополнительная крышка, учет углеводов и инсулина на коррекцию, учет «активного» инсулина	Интегрированный глюкометр, учет углеводов и инсулина на коррекцию, учет «активного»	Выбор стандартного, продвинутого или настраиваемого пользовательского меню, подсветка	Дистанционное управление, вибросигналы	Подсветка, напоминания, сигналы тревоги, «детский замок», интегрированный глюкометр, подсчет углеводов в	Программа подсчета углеводов, возможность автоматического ввода доз, ограничения на максимальн

		инсулина, напоминания о пропущенном болюсе, память на введенные болюсные дозы, общую суточную коррекцию	дисплея, двухсторонняя ориентация дисплея, 12 языков, звуковые и вибросигналы тревоги		продуктах	ый ввод болюса, Carb. Защита PIN-кодом меню для специалистов, подсветка меню в виде икон, автоматическое выключение дисплея, 12 языков.
Гарантия	6 лет	4 года	6 лет	4 года	4 года	4 года

В настоящее время в России доступны инсулиновые помпы трех компаний: Medtronic, Roche и Sooil.

Возможности достижения оптимального контроля гликемии зависят от индивидуальных метаболических характеристик данного пациента, фармакодинамики и схемы введения инсулина (11). При использовании помпы наблюдается самая низкая индивидуальная вариабельность, благодаря применению только одного вида инсулина ультракороткого действия.

Если мы принимаем предпосылку, что все пациенты должны рассматриваться кандидатами на интенсивную терапию и что инсулиновая помпа является наиболее физиологичным способом введения инсулина в практике интенсивной терапии, мы должны **подготовить клиницистов к практическому использованию помпы** и умению достигать положительных результатов. Наиболее важным для успешного использования помпы в клинической практике является предоставление пациентам ясного понимания **возможностей современных помп.**

- Помпа - это устройство, которое позволяет более точно вводить инсулин, исходя из индивидуальных потребностей в разное время суток.

- Помпа – не метод излечения диабета.

- Использование инсулиновой помпы не отменяет интенсивную терапию с активным самоконтролем, а помогает совершенствовать ее, с тем, чтобы доводить контроль углеводного обмена до целевых уровней.

- Помпа непосредственно не требует большего количества времени и усилий от пациента или органов здравоохранения; это – способ достижения нормальных или улучшенных уровней гликемии.

- Помпы – эффективный и удобный способ введения инсулина, когда целью лечения являются почти нормальные уровни гликемии.

- Не имеется никакого возрастного ограничения для использования помп — они применялись у больных, начиная с возраста 3 дня и кончая пациентами старше 80 лет.

- Помпы имеют большое количество функциональных режимов, что позволяет пациентам осуществлять необходимый им выбор, а успех лечения зависит от мотивации, уровня подготовки больного и дальнейшего активного вовлечения его в процесс самоконтроля.

ГЛАВА 4. ПРИНЦИПЫ РАСЧЕТА ДОЗЫ ИНСУЛИНА.

Принципы расчета дозы инсулина при переводе на инсулиновую помпу очень просты. В качестве основы берется доза инсулина, продленного и короткого, вводимого с помощью шприц-ручек 75% от этой дозы используются в инсулиновой помпе: 50% от нее идет на базисную дозу, 50% - на болюсную. 50% базисной дозы делится на 24 часа и устанавливается в помпе в режиме «базальный профиль». 50% болюсной дозы равномерно распределяется между основными приемами пищи. Используя другой метод, вычисляется

соотношение инсулин/углеводы (количество инсулина на 1 ХЕ), для чего болюсную дозу необходимо разделить на общее количество ХЕ в сутки. Тогда в каждый прием пищи вводится доза инсулина, эквивалентная количеству углеводов. При наличии у больного феномена «утренней зари» в утреннем интервале к базисной дозе добавляется +0,1 Ед/час; при наличии гипогликемий в ночное время – базисная доза уменьшается на –0,1 Ед/час в том временном интервале, когда фиксировались эпизоды гипогликемии. При гипергликемии в ночное время, или более, чем через 3 часа после приема пищи, к базисной дозе добавляется +0,1 Ед/час. При постпрандиальной гипо или гипергликемии болюсная доза инсулина меняется аналогично тому, как менялась доза инсулина короткого действия у данного больного на режиме множественных ежедневных инъекций.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Преимущества и недостатки длительного подкожного введения инсулина (continuous subcutaneous insulin infusion –CSII) по сравнению с режимом множественных ежедневных инъекций (multiple daily injection –MDI) оцениваются с самого момента появления инсулиновых помп. Оценка относительных рисков затруднена из-за небольшого количества данных сравнения CSII и MDI у детей грудного, дошкольного возраста и у подростков с 1 типом диабета (1,2).

Влияние на уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c}.

У детей и подростков оптимальным значением гликированного гемоглобина является 7,6% и ниже (ISPAD, 2000), который служит маркером низкого риска развития поздних осложнений. Большинство рандомизированных контролируемых исследований (RCTs) у взрослых показали уменьшение гликированного гемоглобина в среднем на 0,5-1,2% на терапии CSII по сравнению с MDI, *но возможность и необходимость их всеобщего применения у детей остается дискуссионным.*

Из-за короткой продолжительности рандомизированных клинических исследований трудно определить, является ли терапия инсулиновой помпой сама по себе эффективной, или улучшается контроль в результате возросшей мотивации, связанной с использованием новых технологий.

Эксперты ISPAD, ESPE и LWPES рекомендуют: поскольку представленные результаты улучшения показателей гликированного гемоглобина у детей после перевода на инсулиновую помпу касаются только краткосрочных клинических исследований, необходимы последующие хорошо контролируемые длительные исследования.

Тяжелые гипогликемии.

Достижение оптимального контроля уровня глюкозы особенно трудно у маленьких пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Неадекватный контроль глюкозы может приводить к значительным колебаниям гликемии или частым гипогликемиям. Повторяющиеся эпизоды гипогликемий у детей первых лет жизни приводят к нейрокогнитивной дисфункции [38]. Страх гипогликемий чаще возникает у подростков и родителей детей с СД 1 типа, и это может стать барьером в улучшении гликемического контроля [39,40]. Рандомизированные клинические исследования среди взрослых показали значительное уменьшение частоты тяжелых гипогликемий при терапии помпой [41]. Однако у детей данные о частоте гипогликемий весьма неоднозначны. Было показано уменьшение частоты тяжелых гипогликемий, одновременно со снижением HbA_{1c}, в нескольких обзорных исследованиях.

Колебания уровня глюкозы крови.

Гликированный гемоглобин является маркером, определяющим риск поздних осложнений диабета. В последнее время большее внимание уделяется неблагоприятному эффекту колебаний гликемии. [43,44]. У взрослых применение помпы показало уменьшение амплитуды колебаний гликемии [45]. Лечение помпой контролировалось постоянным суточным мониторингом уровня глюкозы, что выявило уменьшение колебаний в некоторых, но не во всех, клинических исследованиях [15,16, 46-51].

Физическая активность и занятия спортом.

Несмотря на то, что регулярные физические упражнения рекомендованы для детей и подростков с СД 1 типа, управление уровнем глюкозы крови во время физической нагрузки затруднительно. Последние исследования показывают, что увеличивается риск гипогликемий как во время, так и после 75 минутной аэробики умеренной интенсивности у детей и подростков, сохраняющих базальную схему фиксированной базисной инсулинотерапии [52,53]. В дополнительном исследовании [54] (the DirecNet) показано, что риск гипогликемий после физической нагрузки может значительно уменьшиться на терапии CSII в результате отмены базисного введения инсулина во время физических упражнений. Однако, во время отмены поступления инсулина на период физической нагрузки у некоторых пациентов развивались гипергликемии и уровни кетоновых тел оставались повышенными весь период упражнений.

В другом исследовании сравнивали результаты длительных стандартизированных упражнений у пациентов, находящихся на терапии помпой, как с половиной регулярной базисной дозы (временный базис) во время физических упражнений, так и с полным прекращением доставки инсулина. Частота гипогликемий во время упражнений была сходна в обеих группах, но в группе с половинной базисной дозой наблюдалась тенденция, увеличения частоты поздних гипогликемий. [55]. При терапии помпой доставка инсулина может быть временно приостановлена на период длительной физической активности, что должно уменьшить риск развития гипогликемий у пациентов, использующих инсулиновую помпу.

Прибавка веса.

Исследования у детей показали, что применение инсулиновых помп уменьшает SDS ИМТ, или не приводит к избыточной прибавке веса за период исследования 3,5-12 месяцев [7,32, 56] и за период наблюдения более 3-4 лет [28,31].

Таким образом, краткосрочное исследование не показало наличие прибавки веса при применении инсулиновых помп. В дальнейшем необходимо проведение хорошо контролируемого долгосрочного клинического исследования.

Острая декомпенсация сахарного диабета

Пациенты, использующие инсулиновую помпу, подвергаются потенциально повышенному риску развития диабетического кетоацидоза. Частота ДКА варьируется с 2,7-9 эпизодов на 100 пациентов в год [56]. Однако, как и при традиционном введении инсулина, ДКА может быть предотвращаем при терапии помпой, при соблюдении протокола профилактики ДКА [57]: частый контроль в моче и сыворотке крови кетоновых тел и уровня глюкозы с соответствующей коррекцией во время болезни. У детей в Норвегии с СД частота ДКА (4 на 100 пациентов в год) не изменилась, несмотря на увеличение использования инсулиновых помп с 5% в 2001 году до 38% в 2005 году [58]. Таким образом, профилактика диабетического кетоацидоза должна непременно осуществляться пациентами, получающими помповую инсулинотерапию.

Местные реакции на введение инсулина.

У некоторых детей систематически фиксируются случаи липогипертрофии, раздражения кожи, присоединения инфекции в месте инъекции и боязнь инъекций. У взрослых более чем в 15 исследованиях отмечены эпизоды инфицирования и кожного раздражения на месте установки катетера. Соотношение раздражения и/или инфицирования колеблется от 0,06 до 12 на 100 пациентов в год [2].

Для уменьшения риска появления раздражения, страха инъекции и инфицирования необходимы правильная подготовка места инфузии, правильное введения катетера и смена мест введения катетера.

Психологические проблемы.

Привыкание к помпе проходит не всегда легко для пациентов и их родителей. Причинами стресса могут быть как постоянная необходимость в наблюдении за ребенком и дополнительные финансовые затраты. Более того, для детей школьного возраста наблюдение персоналом школы может добавить стресс, в результате чего могут возникнуть натянутые отношения между членами семьи и персоналом школы.

Данные, полученные в результате использования различных оценочных методов, показывают улучшение или отсутствие изменения качества жизни (удовлетворенности пациентов) на терапии инсулиновыми помпами [29-65]. Прямой анализ, исследующий метаболическое и физиологическое влияние CSII и включающий 5 педиатрических исследований, показал наличие нестойких различий в беспокойстве, депрессии, качестве жизни, собственной самооценки и назначении семьи [2]. В качественных исследованиях, использующих стандартизированные методы опроса родителей младенцев и детей младшего возраста, переведенных с MDI на CSII, были предложены данные о наличии большей свободы, гибкости и непосредственности в их жизни, а также уменьшение волнения и стресса у родителей, благодаря постоянной заботе о детях [66]. Несколько других исследований показали уменьшение беспокойства у родителей детей, получавших терапию CSII. [61, 62, 67]. В дополнение, пациенты подросткового возраста, использующие инсулиновые помпы, отмечали более высокое удовлетворение терапией, что связано с лучшим контролем, независимостью, наличием меньших жалоб и увеличившейся гибкостью в дите и режиме дня [20].

Клинический опыт показал, что попытки пациента/семьи прекращения CSII и возвращение к MDI не характерны ни в одной из возрастных групп [28, 35, 36].

ГЛАВА 6. СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ.

К настоящему времени Институтом детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий накоплен более чем 4-летний опыт использования инсулиновых помп в клинической практике. На помповую терапию переведено 65 пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 3 до 38 лет, с длительностью сахарного диабета от 0,5 до 24 лет. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} исходно составлял от 5,6 до 14,7% (среднее значение $9,37\% \pm 2,16\%$). Все пациенты проходили индивидуальное обучение по работе с помпой, которое занимало 3 дня и дополнительные занятия, направленные на углубление и совершенствование знаний и навыков работы.

Контрольное исследование HbA_{1c} пациентов проводилось через 3, 6, 12, 24, 36 и 48 месяцев после перевода на помпу. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} через 3 мес. снизился до $8,66\% \pm 1,35\%$ ($n=40$), через 6 мес. был $9,06 \pm 2,38\%$ ($n=36$), через 12 мес. – $8,83\% \pm 1,29\%$ ($n=28$), через 24 мес. – $8,87\% \pm 1,22\%$ ($n=18$), через 36 мес. – $7,73\% \pm 1,2\%$ ($n=12$), через 48 мес. $7,5\% \pm 1,35\%$ ($n=5$). Таким образом, уже за первые 3 мес. наблюдалось снижение его уровня на 0.75% от исходного, и сохраняющаяся дальнейшая тенденция к снижению (рис.6).



Рис. 6. Динамика уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} за 36 месяцев применения инсулиновой помпы.

Среднесуточная гликемия до начала помповой терапии составляла $11,48 \pm 1,83\%$ ($n=7$), с колебаниями гликемии: минимальная $-2,8$ ммоль/л, максимальная $-25,4$ ммоль/л. После начала помповой терапии и подбора режимов введения инсулина, среднесуточная гликемия составляла $8,52$ ммоль/л ($P < 0.05$), с колебаниями гликемии: минимальная $-3,5$ ммоль/л, максимальная $-14,7$ ммоль/л (рис. 7). Таким образом, было доказано, что при использовании инсулиновой помпы происходит не только снижение среднего уровня гликемии и гликированного гемоглобина, но и амплитуды колебаний гликемии, что особенно важно для предотвращения развития сосудистых осложнений.

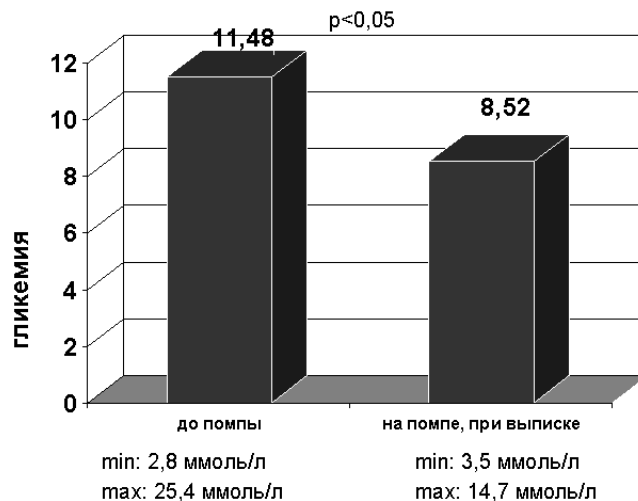


Рис.7. Динамика изменения среднесуточной гликемии.

У большинства пациентов после перевода на помпу доза инсулина уменьшилась, в среднем на 9,6%, хотя это снижение дозы статистически недостоверно ($P=0.196$). При этом базисная доза инсулина (количество единиц инсулина в час), после завершения коррекции режимов введения, изменялась в течение суток 3-6 раз ($4,5 \pm 1,2$) (рис.8). У большинства пациентов базисная доза инсулина была больше в ночные часы, в среднем на 0,3 Ед/час, при этом у маленьких пациентов (до 6-7 лет) отмечалась обратная картина: минимум потребности в инсулине в ночные часы и возрастающая потребность днем.

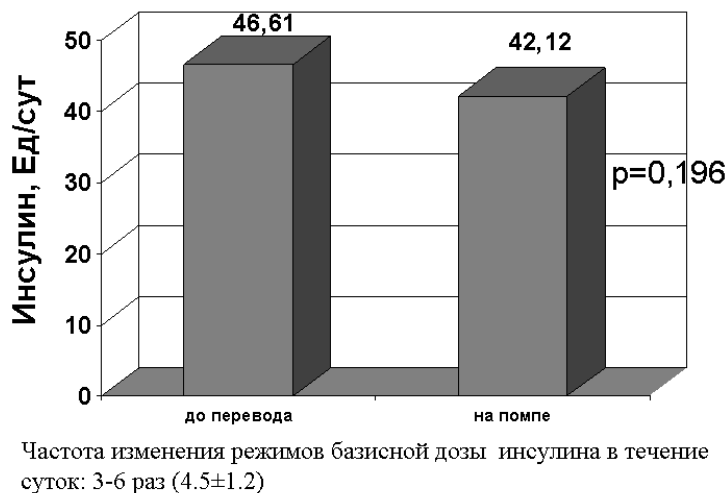


Рис.8. Динамика суточной дозы инсулина после перевода на инсулиновую помпу.

Ни у одного из пациентов не отмечалось тяжелых гипогликемий при использовании инсулиновой помпы. При физических нагрузках также отмечалось снижение частоты гипогликемических состояний на фоне снижения базисной дозы инсулина на время занятий спортом или другой нагрузки.

Реакция кожи в местах введения катетера наблюдалась у 6 больных в виде небольшой гиперемии, исчезающей спустя несколько часов после смены места введения. Воспалительных изменений кожи и подкожной клетчатки в местах введения катетера не отмечалось. Среди неоспоримых преимуществ помпы все пациенты выделяли следующие:

- отсутствие ежедневных многократных инъекций инсулина
- более ровную гликемию в ночное время, с уменьшением риска ночных гипогликемий
- большую гибкость режима дня и улучшение качества жизни
- удобство использования при физических нагрузках.

Перевод на помпу у больных с тяжелым, лабильно протекающим сахарным диабетом требовал более длительного подбора дозы.

За 4 года кетоацидоз выявлен в следующих случаях:

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

Не было выявлено ни одного случая развития тяжелой гипогликемии за 4 года.

К существующей проблеме недостаточного использования инсулиновых помп в нашей стране следует отнести следующие причины:

1. экономические, связанные с достаточно высокой стоимостью инсулиновой помпы и расходных материалов,
2. психологические – необходимость носить на себе механическое устройство, отсутствие широкого распространения помп у других пациентов,
3. необходимость постоянного самоконтроля, а также достаточно высокого образовательного и интеллектуального уровня семьи пациента.

В некоторых случаях имели место отказы от инсулиновой помпы по следующим причинам:

1. Психологические: негативная реакция сверстников, страх разбить при занятиях спортом.
2. Трудности ведения из-за малого возраста (4 года.)
3. По словам некоторых пациентов, «на шприц-ручках проще».
4. Отсутствие обратной связи в работе помпы

В Институте детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий проводился совместный проект с телевизионной программой «Здоровье». В соответствии с ним в течение 1 года проводилось наблюдение за 10 детьми, переведенными на инсулиновую помпу Accu-Check Spirit, которая была подарена детям компанией «Roche» с одновременным обеспечением их расходными материалами. Оценивалась эффективность и безопасность использования данной модели инсулиновой помпы, качество жизни и удовлетворенность пациентов проводимой терапией.

В исследовании приняли участие 10 пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 7 до 18 лет, с длительностью сахарного диабета от 0,6 до 11 лет. Течение сахарного диабета у 8 детей характеризовалось как лабильное: большие колебания уровня гликемии в течение суток, несмотря на тщательный самоконтроль гликемии. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} исходно составлял от 7,6% до 12,8%, в среднем $9,57 \pm 1,74\%$. У всех пациентов в помпе использовался аналог инсулина ультракороткого действия Аспарт. Начальная суточная доза инсулина была снижена на 25%; 50% от этой дозы предназначалась для базисного, а другие 50% - для болюсного введения. Коррекция режима введения инсулина осуществлялась на основании данных гликемического профиля, полученных с глюкометра.

Контрольное исследование HbA_{1c} пациентов проводилось через 3 месяца после перевода на помпу. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} через 3 мес. снизился до $8,6 \pm 1,47\%$, через 1 год составлял 9,0% (рис. 9).

Динамика гликированного гемоглобина HbA_{1c} за 3 месяца применения инсулиновой помпы

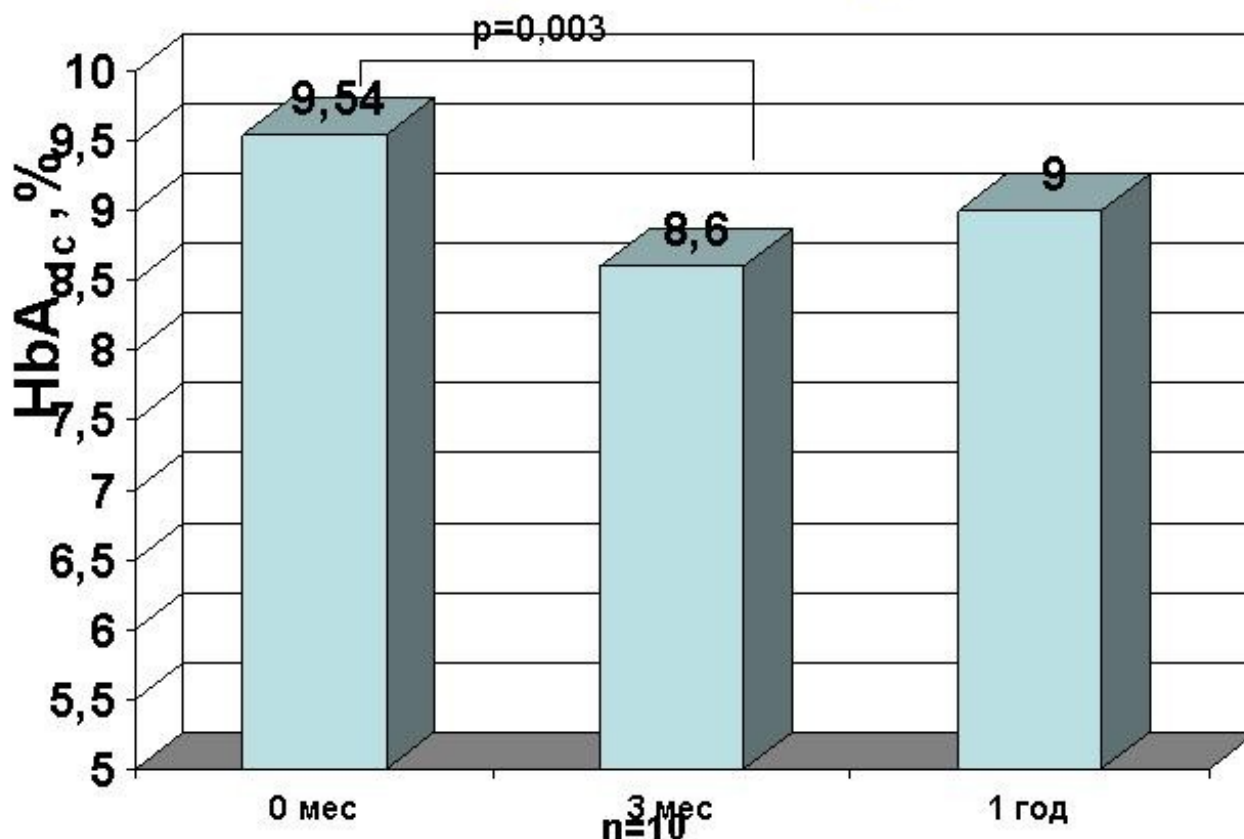


Рис. 9. Динамика уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} за 3 месяца применения инсулиновой помпы.

После начала помповой терапии и подбора режимов введения инсулина, при выписке, среднесуточная гликемия составляла 9,28 ммоль/л ($P < 0.05$), с колебаниями гликемии: минимальная – 3,44 ммоль/л, максимальная – 17,7 ммоль/л. Через три месяца среднесуточная гликемия составляла 9,6 ммоль/л ($P < 0.05$), с колебаниями гликемии: минимальная – 3.2 ммоль/л, максимальная – 18.6 ммоль/л. (рис. 10).

Динамика изменения среднесуточной гликемии

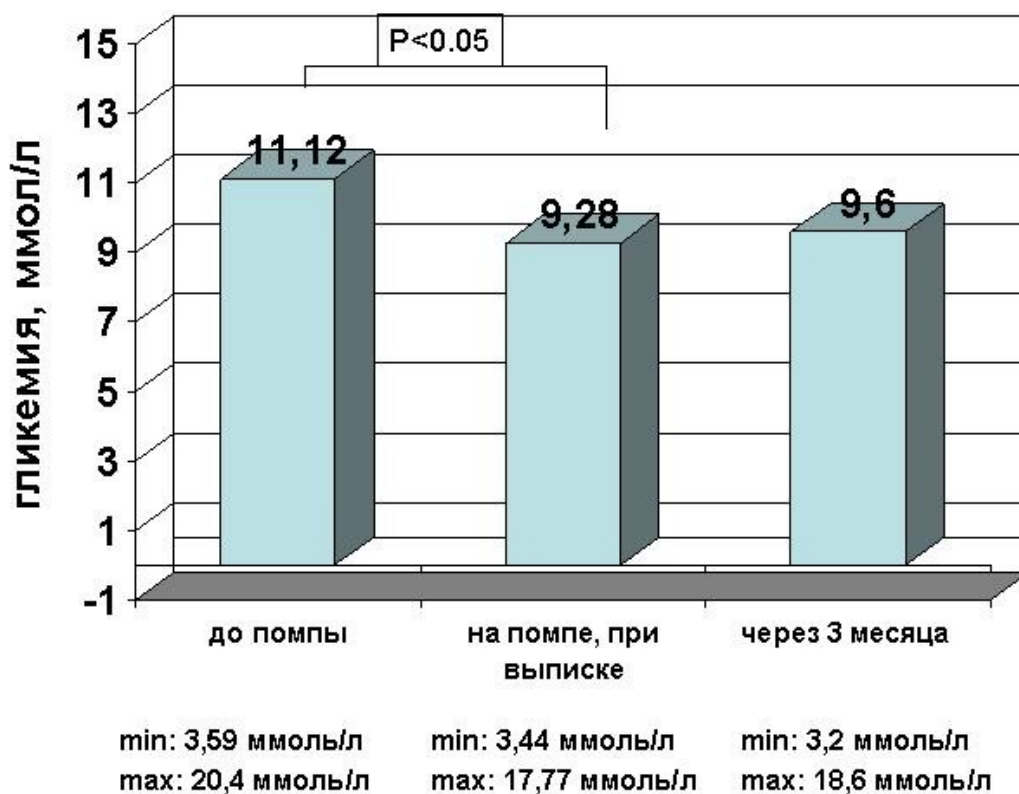


Рис.10. Динамика изменения среднесуточной гликемии.

Анализ продолжительности гипергликемии (>11 ммоль/л), эугликемии (4-11 ммоль/л) и гипогликемии (<4 ммоль/л) показал, что имело место существенное снижение процента длительности гипергликемий после начала помповой терапии с 48% до 25,4%; при этом незначительно увеличилась продолжительность гипогликемий, с 1,7% до 6%. Через три месяца процент продолжительности эугликемий имел тенденцию к увеличению с 50% до 61,5%. (рис. 11).

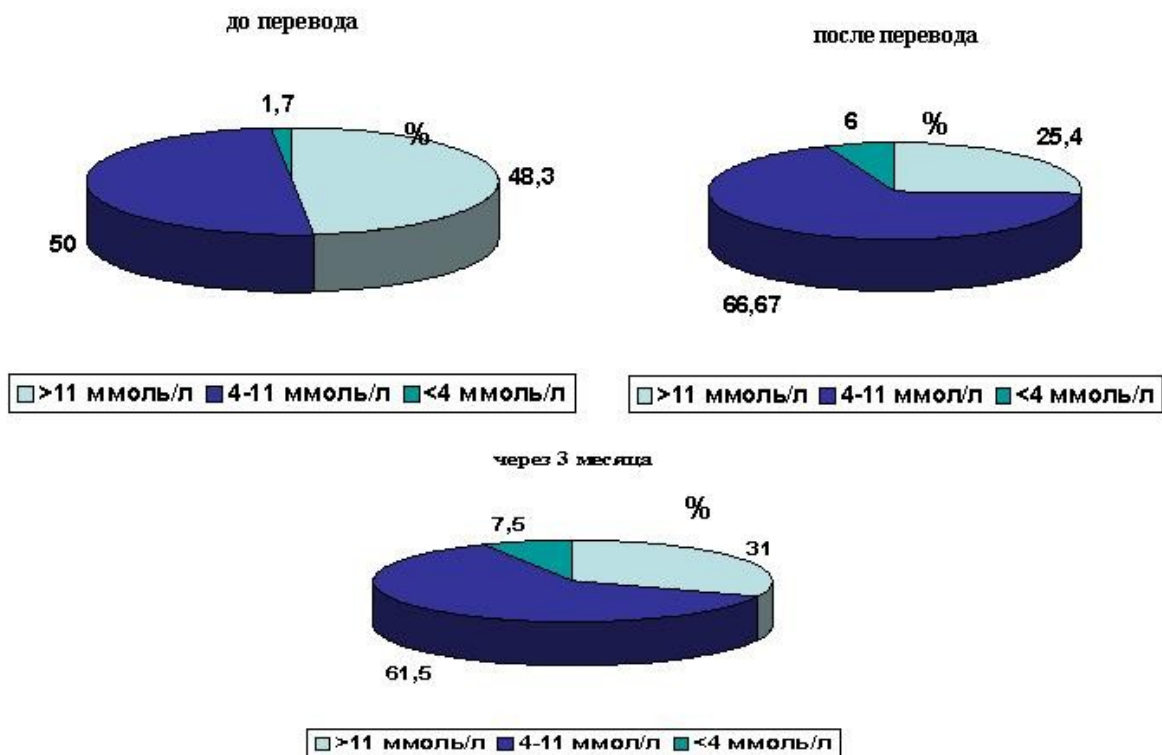


Рис. 11. Соотношение времени эугликемий, гипогликемий и гипергликемий в % до и после начала помповой терапии.

У большинства пациентов после перевода на помпу доза инсулина значительно уменьшилась, в среднем на 22% ($p < 0.05$). При этом базисная доза инсулина (количество единиц инсулина в час) после завершения коррекции режимов введения изменялась в течение суток 3-6 раз ($4,5 \pm 1,2$) (рис.12).

Ни у одного из пациентов не отмечалось тяжелых гипогликемий при использовании инсулиновой помпы. При физических нагрузках также отмечалось снижение частоты гипогликемических состояний благодаря снижению базисной дозы инсулина на время занятий спортом или другой нагрузки.

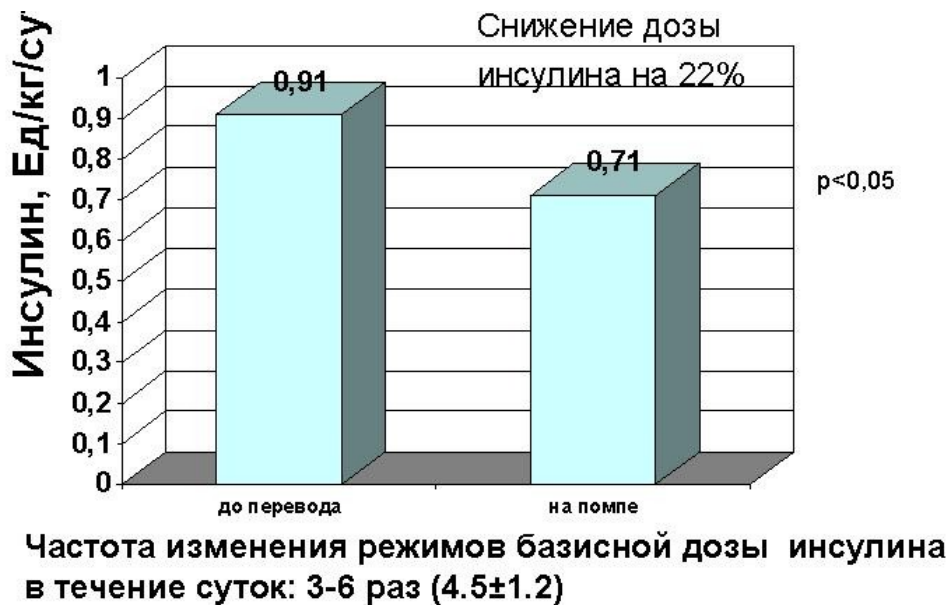


Рис.12. Динамика суточной дозы инсулина после перевода на инсулиновую помпу.

На основании вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Улучшение метаболического контроля:
 - а. снижение уровня гликированного гемоглобина.
 - б. снижение среднесуточной гликемии
 - в. снижение перепадов колебаний гликемии.
 - г. Увеличение продолжительности эугликемии.
2. Улучшение качества жизни:
 - а. гибкость режима дня в отношении времени приемов пищи и физических нагрузок,
 - б. уменьшение количества инъекций до 1 раза в 3 дня.
 - в. уменьшение риска гипогликемий при физических нагрузках.

Таким образом, использование новой инсулиновой помпы показало ее эффективность и безопасность, подобно тому, что отмечалось при использовании инсулиновых помп других фирм.

ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Рекомендации по применению инсулиновой помпы

консенсус Европейского Общества Детских Эндокринологов (ESPE), Общества Детских Эндокринологов Lawson Wilkins (LWPES) и Международного Общества Диабета у детей и подростков (ISPAD), одобренный ADA и EASD» (96)

Начало помповой терапии.

Решение о начале терапии инсулиновой помпой (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII) принимается **совместно с ребенком, родителями/опекунами и врачами**. Все дети с сахарным диабетом 1 типа являются потенциальными кандидатами для инсулин-помповой терапии; не существует нижней границы возраста начала терапии. Вопрос о времени начала терапии решается совместно командой диабетологов и семьей ребенка.

Показаниями к началу терапии являются:

1. частые тяжелые гипогликемии
2. значительные колебания уровня глюкозы в течение суток, независимо от уровня гликированного гемоглобина
3. субкомпенсация сахарного диабета (превышение целевого уровня Hb_{A1c})
4. микрососудистые осложнения и/ или факторы риска макрососудистых осложнений
5. сложность самоконтроля в режиме множественных ежедневных инъекций.

Другие обстоятельства, при которых желательно начало помповой терапии:

1. маленькие дети и особенно дети неонатального и грудного возраста
2. подростки с нарушением режима питания
3. дети и подростки с выраженным феноменом «утренней зари»
4. боязнь уколов
5. беременные и планирующие беременность девушки
6. дети, склонные к кетоацидозу

7. регулярные занятия спортом.

Для достижения максимально хорошего результата рекомендуется следовать следующим правилам

1. В первое время требуется частый контакт между семьей/ребенком и диабетической командой после начала помповой терапии. Желательно также обеспечить круглосуточную возможность получить телефонную консультацию врача (или специально обученной мед. сестры*)
2. Помповую терапию безопасно начинать как при постановке диагноза (впервые выявленный диабет), так и в любой другой период вне зависимости от длительности заболевания*.
3. Родителей детей, опекунов и лиц, ответственных за помпу, необходимо мотивировать при необходимости обращаться за помощью и предоставить им такую возможность.

* Психосоциальная нестабильность в семье или эмоциональные проблемы у ребенка являются причиной отсрочки начала помповой терапии.

* Отсутствие родителей в течение дня в непосредственной близости от ребенка не является причиной отказа от начала CSII у маленьких детей, так как помповой терапии могут быть обучены другие ответственные лица.

* В России в случае невозможности постоянной телефонной связи перевод осуществляется в условиях стационара.

* Родительский опыт показывает, что безопаснее начинать помповую терапию спустя 3-5 месяцев после манифестации заболевания, когда хорошо усвоены навыки управления диабетом с помощью шприц-ручек, учитывая большую удаленность пациента от врача в регионах.



Помощь при терапии СИИ.

Дети и ответственные лица должны быть обучены следующему:

1. Диетотерапия, включающая подсчет углеводов.
2. Принципы базисно/болюсной терапии.
3. Кинетика инсулина и действия в случае отказа помпы.
4. Диагностика и коррекция гипогликемий и гипергликемий.
5. Воздействия физической активности на уровень глюкозы крови.
6. Управление диабетом в период болезни (ОРЗ и др).

Рекомендации:

1. Должны быть выбраны лица, ответственные за управление помпой и частый мониторинг гликемии.
2. Дети и их ответственные лица должны пройти курс обучения в школе самоконтроля, включающий меры по предотвращению кетоацидоза, навыки выявления угрожающих симптомов и решения проблем, связанных с работой помпы.
3. Дети, подростки и ответственные лица должны пройти полный курс обучения, посвященный функционированию помпы, замене инфузионной системы и катетера у врачей, имеющих опыт работы с инсулиновой помпой,.
 - Пациент и его семья должны быть проинструктированы о необходимости немедленно информировать диабетическую команду при возникновении боли, воспаления, нагноения или постоянного раздражения, возникающего на месте инфузии.
 - Адекватный тренинг для подростков и взрослых пациентов, использующих помпу, должен включать обсуждение ношения помп в интимных ситуациях.
4. Дети и их ответственные лица должны быть предупреждены о возможности прибавки веса при улучшении метаболического контроля.

Выбор инсулиновой помпы.

Выбор конкретной модели помпы основывается на опыте диабетической команды, а также на личных предпочтениях пациента и его семьи. Помпы, которые помогают подсчитывать углеводы или корректируют болюсные введения, основываясь на соотношении инсулина и углеводов и факторах чувствительности к инсулину, более предпочтительны для лиц, ухаживающих за ребенком (бабушки, няни). Возможность оценки инсулиновых «болюсов», приема углеводов, использующихся в подсчетах болюса, и уровня глюкозы из памяти помпы полезна при консультировании пациентов, особенно подростков, которые часто пропускают болюсы и не всегда ведут дневники самоконтроля.

Требования к инсулиновой помпе:

1. Маленький шаг изменения базальной дозы для младенцев и детей младшего возраста.
 - У некоторых помп возможен шаг изменения 0,025 или 0,05 ед/час, это важно при низкой суточной дозе инсулина.
2. Достаточный объем резервуара.
 - Достаточный объем резервуара особенно важен для подростков с высокой суточной дозой.
3. Прямая связь с глюкометром.
 - Прямая связь с глюкометром может быть преимуществом для помп, которые помогают в подсчете болюсной дозы; однако необходимо убедиться в точности измерения глюкометра.
4. Сигналы тревоги
 - Звуковые сигналы напоминают ребенку о том, что болюс на еду был пропущен.
5. Водонепроницаемость
 - Молодым людям, занимающимся водными видами спорта, следует принимать во внимание наличие у данной модели помпы водонепроницаемости.

Выбор концентрации и типа инсулина.

Аналоги короткого инсулина приводят к умеренному снижению HbA1c, но при использовании помповой терапии имеет место значительное уменьшение HbA1c в сравнении с растворимыми инсулинами (регуляр). В большинстве стран мира в помповой терапии могут использоваться инсулины Лизпро и Аспарт. Аналоги ультракороткого инсулина используются только в концентрации 100 МЕ/мл (U 100).

Рекомендации:

1. Несмотря на то, что пока не существует данных по проведению больших многоцентровых контролируемых исследований у детей, при использовании инсулиновой помпы рекомендуется применение аналогов инсулина ультракороткого действия.
 - Некоторым имеющим склонность к кетозу пациентам может быть более показан инсулин регуляр или дополнительная инъекция пролонгированного инсулина, гларгина или регуляр, для снижения риска диабетического кетоацидоза.
2. Часто у пациентов с неонатальным диабетом, у пациентов первых лет жизни или у пациентов, имеющих низкую потребность в инсулине в течение «медового месяца», может потребоваться разведение инсулина.
 - Разведение инсулина аспарт U100 до 10 и 50 единиц в 1 мл, сохраняет инсулин стабильным в течение 7 дней при температуре 37 С.
 - Хотя аналогичные исследования с разведением инсулина Лизпро (используя Sterile Selulent ND-800) не опубликованы, разведенный инсулин Лизпро может успешно использоваться в некоторых случаях.
3. Во избежание ошибки в дозировках или бактериальной обсемененности, инсулины в разведениях U10 и U50 следует использовать только в тех случаях, когда потребность в базисной дозе очень низка (менее 0,2 Ед/час).

Выбор катетера:

Выбор катетера и адгезивных материалов зависит от возраста и индивидуальных особенностей. Дети и подростки, часто занимающиеся спортом и играми на свежем воздухе, предпочитают отсоединяемые катетеры.

Были предприняты некоторые попытки минимизировать дискомфорт в местах установки катетера, включая местную анестезию, аппликации льдом, автоматические сертеры, отвлечение внимание ребенка или установка катетера во время сна.

Особенности катетеров, которые следует принимать во внимание, включают:

1. Длина иглы

- Слой подкожно-жировой клетчатки у детей обычно меньше, чем у взрослых, поэтому предпочтительная длина иглы составляет 6-8 мм.
- Если часто имеет место смещение катетера или если общая успешность помповой терапии меньше, чем ожидалось, следует использовать более длинные иглы или иглы с углом введения менее 90 градусов, особенно у подростков.

2. Тип иглы

- Для детей, испытывающих страх перед постоянно установленной стальной иглой, можно выбрать тefлоновые катетеры, однако в этом случае более вероятно закупорка катетера (контролируемые исследования не проводились).

3. Длина инфузионной системы

- Длину инфузионной системы следует выбирать исходя из индивидуальных предпочтений ребенка и его активности.

Рекомендации:

1. Могут потребоваться дополнительные исследования с катетерами и инфузионными системами различной длины. В случае сомнений следует выбрать катетер меньшей длины.

2. Для детей младшего возраста инфузионная система не должна быть слишком длинной, так как существует риск обвития шеи.
3. Для предотвращения случайного смещения катетера, следует сделать петлю инфузионной трубочки и использовать еще одну адгезивную ленту.

Расчет общей потребности в инсулине при переходе с MDI на SCII.

1. У детей с хорошим гликемическим контролем и низкой частотой гипогликемий общую дозу инсулина необходимо снизить на 10-20%.
2. У пациентов с частыми гипогликемиями дозу необходимо снизить на 20%.

Расчет базисной дозы инсулина:

Базисная доза подачи инсулина соответствует не зависящей от питания потребности в инсулине и определяется продукцией глюкозы печенью. Как и в случае с MDI, она составляет 30-50% общей суточной дозы. При настройке правильной базисной дозы инсулина, любые приемы пищи (даже небольшие по объему) требуют введения пищевого болюса, а пропуск еды, напротив, не ведет к гипогликемии.

Рекомендации:

1. Базисная доза инсулина обычно составляет 30-50% общей суточной дозы (E).
2. Общую базисную дозу инсулина следует программировать, используя часовые интервалы, согласно суточным изменениям чувствительности к инсулину у пациента (E).
 - Характер суточных изменений базального инсулина зависит от возраста (С:78; В:79).
 - Подростки и молодежь имеют типичный двухволновой базисный профиль инсулина (уменьшение чувствительности к инсулину от 5 до 9 утра и в меньшей степени во второй половине дня (феномен «вечерней зари»).
 - Маленьким детям часто требуется больший уровень базального инсулина между 21 и 24 часами.

3. Если прандиальные болюсы запрограммированы в базисном режиме на прием пищи, который имеет место каждый день в одно и тоже время, следует обратить внимание на то, что в этом случае возможна гипогликемия, если обычный прием пищи будет пропущен.

Расчет потребности в прандиальном (болюсном) инсулине

Точный подсчет содержания углеводов в пище – необходимая предпосылка для правильного определения потребности в болюсном инсулине. Прандиальные болюсы зависят как от количества съеденных углеводов, так и от суточного изменения чувствительности к инсулину, текущего уровня глюкозы крови и от планируемой физической активности. Обычно наибольшее количество инсулина на один грамм углеводов требуется утром перед завтраком.

Рекомендации:

1. Пациенты с инсулиновой помпой должны адекватно рассчитывать необходимую дозу.
 - Существуют различные алгоритмы для подсчета соотношения инсулина и углеводов.
 - Введение более 7 ежедневных болюсных профилей в сутки ассоциировано со значительным снижением уровня гликированного гемоглобина Hb_{A1c} .
 - Применение болюса «квадратная волна» более предпочтительно при приеме таких углеводов с низким гликемическим индексом, как пицца, зерновые и продукты с высоким содержанием жира.
2. Прандиальный болюс следует рассчитывать так, чтобы избежать физиологических изменений постпрандиального уровня глюкозы крови, например чтобы через 2 часа после еды он был выше на 1,67-2,2 ммоль/л и возвращался к препрандиальному уровню через 4 часа после еды.

3. У детей младшего возраста или у очень взыскательных к еде пациентов родители могут предпочесть вводить болюс после еды, чтобы изменить дозу инсулина в соответствии с количеством съеденных углеводов. Однако если постпрандиальную дозу инсулина часто забывают ввести, введение болюса после еды применять не следует.

Расчет корректирующей дозы инсулина.

Корректирующая доза инсулина зависит от чувствительности к инсулину и целевых значений гликемии. Расчет основан на разнице между текущей гликемией и желаемым целевым значением уровня глюкозы крови. Как и в случае с пищевым болюсом, необходимо использовать формулу для расчета фактора чувствительности к инсулину. В некоторых моделях помп имеется встроенная программа для расчета, в то время как в других моделях необходим ручной расчет.

Аналоги инсулина имеют общую продолжительность действия 4-6 часов, с пиком активности в первые три часа после инъекции. Многие новые помпы позволяют пользователю учитывать продолжительность действия инсулина, и большинство пациентов устанавливают ее в интервале 3-6 часов. Пациенты, стремящиеся к очень жесткому контролю, предпочитают устанавливать меньшую продолжительность действия, в то время как пациенты, опасющиеся гипогликемии, устанавливают большую длительность действия.

Частое введение болюсов ассоциировано с лучшим гликемическим контролем. Предположительное преимущество различных режимов и времени действия и болюсных доз с использованием болюсного калькулятора пока не подтверждено в исследованиях на группах детей.

Рекомендации:

1. Дети первых лет жизни обычно более чувствительны к инсулину, чем старшие дети и подростки, и поэтому им требуется меньше инсулина для коррекции гипергликемии.

2. «Активный инсулин», то есть ранее введенный болюсный инсулин, следует принимать во внимание при определении текущей болюсной дозы (Е).
 - Большие болюсные дозы действуют продолжительнее, чем маленькие болюсы.
 - Если в помпе нет функции «активный инсулин», вторую корректирующую болюсную дозу следует вводить не ранее, чем через 2 часа после первой.
3. **Если корректирующий болюс не уменьшает уровень глюкозы крови в течение 2 часов, и, в частности, имеет место кетоз, следует ввести корректирующую дозу с помощью шприца или шприц-ручки и немедленно заменить инфузионную систему.** Это крайне важно, так как большинство случаев кетоацидоза можно предотвратить такими простыми мерами. Следует немедленно проверить наличие кетонов, если остается высокий уровень гликемии, или пациент плохо себя чувствует, или имеется рвота. Определение кетонов в крови (бета-гидроксибутират) - лучший метод, но если нет возможности его применить, следует определить кетоны в моче.

Мониторинг пациентов на инсулин-помповой терапии

Рекомендации:

После начала «помповой» терапии требуется частый контакт с диабетической командой для оптимизации терапии. Во время плановых амбулаторных визитов необходимо фиксировать следующее:

1. Показатели гликемического контроля (HbA_{1c} , гликемический профиль, эпизоды гипогликемии).
2. Масса тела.
3. Средняя (в течение 7 дней) суточная доза инсулина – в сравнении с изменением массы тела.
4. Средняя суточная базальная доза (0,2-0,4 Ед/час для младшего возраста, 0,4-0,6 Ед/час для препубертатного возраста и 0,8-1,2 Ед/час для подростков).

5. Соотношение дозы инсулина и употребляемых углеводов.
6. Корректирующая доза и целевые значения гликемии.
7. Среднее число болюсов в день (оценить пропущенные болюсы).
8. Отношение базисной дозы к болюсной.
9. Постпрандиальная и ночная гликемия.
10. Соответствие общего числа углеводов, введенного в болюсный калькулятор, возрасту ребенка.

Прекращение инсулин-помповой терапии

Рекомендации:

Помповая терапия может быть приостановлена или прекращена при следующих обстоятельствах:

1. Ребенок желает вернуться к традиционной, инъекционной терапии.
2. Условия, при которых повышен риск для ребенка:
 - частые эпизоды кетоацидоза вследствие неправильного управления помпой
 - неэффективная терапия с использованием помпы (частые пропущенные болюсы, неадекватная частота самоконтроля, отсутствие корректировок доз)
 - передозировка инсулина с развитием гипогликемий
 - частые инфекции в местах установки катетера

Заключение

К настоящему моменту опубликовано очень мало результатов исследований, посвященных длительному использованию «инсулин–помповой» терапии у детей и подростков.

Большинство исследований по данной теме посвящено использованию инсулиновых помп у взрослых пациентов. Однако получено достаточно убедительных данных о том, что, помповая терапия показана и эффективна у детей и подростков при условии адекватной поддержки медицинским персоналом и комплаентности со стороны пациентов. Помповая терапия у детей и подростков ассоциирована с улучшением гликемического контроля и

качества жизни. Минимизация риска осложнений помповой терапии достигается теми же методами, которые рекомендуются для обеспечения безопасности традиционной инсулинотерапии у всех пациентов с СД 1 типа. Более совершенный контроль уровня глюкозы при сахарным диабете 1 типа возможен при использовании системы длительного мониторинга гликемии. Еще большее снижение риска использования помп будет связано с совершенствованием технологий и развитием систем с обратной связью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV: Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:1779-1784, 1999
2. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R: Insulin pump therapy: a reanalysis. *Diabetes Care* 26:1079-1087, 2003
3. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP: Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study: the Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 23:1232-1235, 2000
4. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP: Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 107:351-356, 2001
5. Ploynick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T: Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:1142-1146, 2003
6. Sulli N, Shashaj B: Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with

- diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:393-399, 2003
7. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S: Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 143:796-801, 2003
 8. Liberatore R Jr, Perlman K, Buccino J, Artiles-Sisk A, Daneman D: Continuous subcutaneous insulin infusion pump treatment in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:223-226, 2004
 9. Mack-Fogg JE, Orłowski CC, Jospe N: Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatr Diabetes* 6:17-21, 2005
 10. Weinzimer SA, Ahem JH, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, Tamborlane WV: Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 114:1601-1605, 2004
 11. Tubiana-Rufi N, de Lonlay P, Bloch J, Czernichow P: Remission of severe hypoglycemic incidents in young diabetic children treated with subcutaneous infusion. *Arch Pediatr* 3:969-976, 1996
 12. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M: Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 141: 490-495, 2002
 13. Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, de Vries L, Phillip M: Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J* 6:284-286, 2004
 14. Battelino T, Ursic-Bratina N, Bratanic N, Zerjav-Tansek M, Avbelj M, Krzisnik C: The use of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) as the treatment of choice in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 1 (Suppl. 3):537-539, 2004

15. Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J, Kordonouri O: Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 5:117-121,2004
16. Saha ME, Huuppone T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J: Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:1005-1010,2002
17. Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Cappa M, Crino A: An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabete Metab Res Rev* 21:347-352, 2005
18. Doyle Boland EA, Steffen AT, Tamborlane WV: Case study: contrasting challenges of insulin pump therapy in a toddler and adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 31:584-590, 2005
19. Pankowska E, Skorka A, Szypowska A, Lipka M: Memory of insulin pumps and their record as a source of information about insulin therapy in children and adolescents with type I diabetes. *Diabetes Technol Ther* 7:308-314, 2005
20. Low KG, Massa L, Lehman D, Olshan JS: Insulin pump use in young adolescents with type 1 diabetes: a descriptive study. *Pediatr Diabetes* 6:22-31, 2005
21. Grylli V, Hafferl-Gattermayer A, Wagner G, Schober E, Karwautz A: Eating disorders and eating problems among adolescents with type 1 diabetes: exploring relationships with temperament and character. *J Pediatr Psychol* 30:197-206, 2005
22. Grylli V, Wagner G, Hafferl-Gattermayer A, Schober E, Karwautz A: Disturbed eating attitudes, coping styles, and subjective quality of life in adolescents with type 1 diabetes. *J Psychosom Res* 59:65-72, 2005

23. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, Moretti S, Placidi GF, Rotella CM: Eating disorders in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 28:417-419, 2005
24. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA, Fairburn CG, Mayou RA, Dunger DB, Turner HM: The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:84-88, 2005
25. Glaser NS, Iden SB, Green-Burgeson D, Bennett C, Hood-Johnson K, Styne DM, Goodlin-Jones B: Benefits of an insulin dosage calculation device for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:1641-1651, 2004
26. Moreland EC, Tovar A, Zuehlke JB, Butler DA, Milaszewski K, Laffel LM: The impact of physiological, therapeutic and psychosocial variables on glycaemic control in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:1533-1544, 2004
27. Tamborlane WV, Fredrickson LP, Ahern JH: Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus: guidelines for use. *Treat Endocrinol* 2:11-21, 2003
28. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LMB: Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29:2355-2360, 2006
29. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 125:177-188, 1994
30. Hanas R, Adolfsson P: Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 7:25-31, 2006
31. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M: Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 117: 2126-2131, 2006
32. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M: Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection

- regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 112:559-564, 2003
33. Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Fayman G, Phillip M: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:1047-1050, 2003
 34. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA: A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 145:380-384, 2004
 35. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE: A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 28:15-19, 2005
 36. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N: A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:1277-1281, 2005
 37. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahem JA, Vincent M, Tamborlane WV: A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 27:1554-1558, 2004
 38. Bober E, Buyukgebiz A: Hypoglycemia and its effects on the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2:378-382, 2005
 39. Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS: Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ* 23:281-286, 1997
 40. Nordfeldt S, Ludvigsson J: Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:83-91, 2005
 41. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la Calle H, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB, on behalf of the 5-

- Nations Study Group: Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 23:141-147,2006
42. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M, Tamborlane WV: Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 3:10-15,2002
 43. Hirsch IB, Brownlee M: Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 19:178-181, 2005
 44. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29:1486-1490, 2006
 45. Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N: Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev* 22:232-237, 2006
 46. Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW: Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 7:876-884, 2005
 47. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Patton EA, Holzum MK: Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose of insulin regimen display similar patterns of blood glucose excursions in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 7:587-596, 2005
 48. Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, Reiter EO: Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 5:10-15, 2004
 49. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R: Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study. *Diabetes Nutr Metab* 17:84-89,2004
 50. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, Phillip M: Glycemic

- patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 677-684, 2004
51. Schaepelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V: Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabete Metab* 29:608-612, 2003
 52. The DirecNet Study Group: Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 147:528-534, 2005
 53. The DirecNet Study Group: The effects of aerobic exercise on glucose and counter-regulatory hormone levels in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29: 20-25, 2006
 54. Tansey M, Tsalikian E, Beck RW, Fiallo-Scharer R, Janz K, Fox L, Wilson D, Weinzimer S, Tamborlane W, Steffes M, Xing D, Ruedy K, the Diabetes Res in Children Network (DirecNet) Study Group: Stopping basal insulin during exercise markedly reduces the risk of hypoglycemia in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy (Abstract). *Diabetes* 55: A240, 2006
 55. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Zigel L, Constantini N, Phillip M: Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 116:e348-e355, 2005
 56. Hanas R, Ludvigsson J: Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 7 (Suppl. 4):32-38, 2006
 57. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association: Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:1150-1159, 2006
 58. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K: Nationwide improvement in HbA1c and complication screening in a benchmarking project in childhood diabetes (Abstract). *Pediatr Diabetes* 7 (Suppl. 5): 18, 2006
 59. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, Davis EA,

- Jones TW: Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med* 22:92-96, 2005
60. Hoogma RP, Spijker AJ, van Doorn-Scheele M, van Doom TT, Michels RP, van Doom RG, Levi M, Hoekstra JB: Quality of life and metabolic control in patients with diabetes mellitus type 1 treated by continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Neth J Med* 62:383-387, 2004
 61. Kamoi K, Miyakoshi M, Maruyama R: A quality-of-life assessment of intensive insulin therapy using insulin lispro switched from short-acting insulin and measured by an ITR-QOL questionnaire: a prospective comparison of multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res ClinPract* 64:19-25, 2004
 62. Peyrot M, Rubin RR: Validity and reliability of an instrument for assessing health-related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. *Diabetes Care* 28: 53-58, 2005
 63. Rudolph JW, Hirsch IB: Assessment of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in an academic diabetes clinic. *Endocr Pract* 8:401-405, 2002
 64. Weintrob N, Shalitin S, Phillip M: Why pumps? Continuous subcutaneous insulin infusion for children and adolescents with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J* 6:271-275, 2004
 65. Rizvi AA, Petty R, Arnold MB, Chakraborty M: Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion in older patients with long-standing type 1 diabetes. *Endocr Pract* 7:364-369, 2001
 66. Sullivan-Bolyai S, Knafl K, Tamborlane W, Grey M: Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *J Nurs Scholarsh* 36:316-323, 2004
 67. Maniatis AK, Toig SR, Klingensmith GJ, Fay-Itzkowitz E, Chase HP: Life with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: child and parental perspectives and predictors of metabolic control. *Pediatr Diabetes* 2:51-57, 2001
 68. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 139:804-812,

2001

69. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643-2653, 2005
70. Burkart W, Hanker JP, Schneider HPG: Complications and fetal outcome in diabetic pregnancy: intensified conventional versus insulin pump therapy. *Gynecol Obstet Invest* 26:104-112, 1998
71. Steindel BS, Roe TR, Costin G, Carlson M, Kaufman FR: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 27:199-204, 1995
72. Pozzilli P, Crino A, Schiaffini R, Manfrini S, Fioriti E, Coppolino G, Pitocco D, Visalli N, Corbi S, Spera S, Suraci C, Cervoni M, Matteoli MC, Patera IP, Ghirlanda G, The IMDIAB Group: A 2-year pilot trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (TMDIAB 8). *Diabetes Technol Ther* 5:965-974, 2003
73. De Beaufort CE, Houtzagers CM, Braining GJ, Aarsen RS, den Boer NC, Grose WF, van Strik R, de Visser JJ: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 6:166-171, 1989
74. Skogsberg L, Lindman E, Fors H, for the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Comparison in metabolic control and quality of life of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus (Abstract). *Pediatr Diabetes* 7 (Suppl. 5):65, 2006
75. Colquitt J, Royle P, Waugh N: Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 20: 863-866, 2003
76. Jorgensen D, Solbeck H, Harboe E: Dilution of Novolog (insulin aspart 100 U/ml) with NPH medium for small dose use in continuous subcutaneous insulin infusion does not affect in-vitro

- stability (Abstract). *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A102, 2005
77. Bharucha T, Brown J, McDonnell C, Gebert R, McDougall P, Cameron F, Werther G, Zacharin M: Neonatal diabetes mellitus: insulin pump as an alternative management strategy. *J Paediatr Child Health* 41:522-526,2005
78. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE: Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 140:235-240, 2002
79. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, Hanas R, Klinkert C, Ludvigsson J, Barrio R, Aebi C, Gschwend S, Mullis PE, Schumacher U, Zumsteg U, Morandi A, Rabbone I, Cherubini V, Toni S, de Beaufort C, Hindmarsh P, Sumner A, van Waarde WM, van den Berg N, Phillip M: A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes* 6:193-198, 2005
80. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Phillip M, the PedPump Study Group: The PedPump Study: a low percentage of basal insulin and more than five daily boluses are associated with better centralized HbA1c in 1041 children on CSII from 17 countries (Abstract). *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A453, 2005
81. Boland E, Ahern JH, Aher JJ, Vincent MR: Pumps and kids: basal requirements for excellent metabolic control (Abstract). *Diabetes* 51 (Suppl. 2):A3, 2002
82. Waldron S, Hanas R, Palmvig B: How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res* 57 (Suppl. 1):62-65, 2002
83. Davidson PC: *The Insulin Pump Therapy Book: Insights from the Experts*. Fredrickson L, Ed. Sylmar, CA, MiniMed Technologies, 1995
84. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK: Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 19:317-321, 2002
85. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK: Effectiveness

- of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 100:968-972, 1997
86. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, Klingensmith GJ: Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 113:e221- e224, 2004
 87. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S: Use of a plastic insulin dosage guide to correct blood glucose levels out of the target range and for carbohydrate counting in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 8:1252-1257, 1999
 88. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Mothz K, Brink S: Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 23:278-284, 2006
 89. Pickup J, Mattock M, Kerry S: Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 324:705, 2002
 90. Scuffham P, Carr L: The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 20:586-593, 2003
 91. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ: Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 22:1239-12345, 2005
 92. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC: Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabete Metab Res Rev* 18 (Suppl. 1):514-520, 2002
 93. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M: Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 19:746-751, 2002

94. DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 289:2254-2264, 2003
95. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCC17 EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643-2653, 2005
96. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (Consensus Statement) Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1653-62