

Григорян И.Г., Беляева Н.Г.

Перманентное внутривенное введение инсулина у пациентов с инсультом и сахарным диабетом 2 типа

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Нижний Новгород

Grigoryan I.G., Belyaeva N.G.

Permanent insulin infusion in patients with the stroke and type 2 diabetes mellitus

Резюме

Летальный исход при инсульте у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в 2,8 раза выше, чем у пациентов без него. В проводимое нами исследование были включены пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа. Основной группе (n=36) проводилось перманентное внутривенное введение инсулина, контрольная группа (n=37) получила частые подкожные инъекции инсулина. Полученные результаты показали, что непрерывная внутривенная инфузия инсулина снижает риск гипогликемий, ускоряет положительную неврологическую динамику, сокращает сроки стационарного лечения и уменьшает летальность у данной группы пациентов.

Ключевые слова: инсульт, сахарный диабет, гликемия, инфузия инсулина

Summary

Lethality at a stroke in patients with a diabetes 2 types in 2, 8 times above than in patients without it. The hyperglycemia increases a zone of a reversible ischemia and promotes its transformation in a infarct. Patients are included in our research with a stroke and a diabetes mellitus type 2. To the basic group (n=36) permanent intravenous infusion of insulin was spent, the control group (n=37) received frequent subcutaneous injections of insulin. The received results have shown that continuous intravenous insulin infusion reduces risk of hypoglycemia, accelerates positive neurologic dynamics, reduces terms of hospitalization and decreases a lethality at the given group of patients.

Key words: stroke, diabetes, insulin infusion

Введение

Ежегодно смертность от инсульта в России составляет 1,23 на 1000 населения [1,2], при этом среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) смертность в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД 2 [3] и составляет 40,3 – 59,3% при ишемическом инсульте и до 70-100% при внутримозговых кровоизлияниях [4]. Среди причин частых летальных исходов называют затруднения при диагностике, в том числе дифференциальный диагноз с диабетической или гипогликемической комой; декомпенсацию диабетических обменных нарушений, обширность очагов инфаркта мозга [5].

Контроль уровня глюкозы крови является важной составляющей общей терапии ОНМК [6]. Повышенный уровень сахара крови способствует нарушению гематоэнцефалического барьера, формированию отека мозга; происходит повышение концентрации медиаторов воспаления, перекисного окисления липидов, усиления эндотелиальной дисфункции, тромбообразования [7]. Гипергликемия увеличивает зону обратимой ишемии и способствует её трансформации в инфаркт. Это происходит из-за накопления лактата и глутамата, усиления внутриклеточного ацидоза, повреж-

дения клеточных мембран нейронов и глии, гибели потенциально жизнеспособных нейронов в зоне ишемии [8].

Опыт многоцентровых клинических исследований указывает на необходимость постоянного и строгого контроля гликемии в остром периоде инсульта, особенно у пациентов, страдающих СД 2 [9,10]. При этом вопрос о целевых значениях гликемии у данной группы больных остается открытым. Проведенные исследования показывают, что контроль гликемии с непрерывным внутривенным введением инсулина позволяет достигать более низкого уровня глюкозы крови, чем при подкожном введении инсулина у пациентов с ОНМК. В то же время, исследование NICE-SUGAR показало, что поддержание гликемии в диапазоне 4,5 - 6,0 ммоль/л было связано с повышением летальности у пациентов в ОРИТ [11]. Таким образом, в связи с широкой распространенностью сочетания острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и сахарного диабета 2 типа, длительным восстановительным периодом [12] и высокой летальностью у больных с СД 2 при ОНМК специальные исследования в этой группе пациентов не теряют своей актуальности.

Таблица 1. Алгоритм внутривенного введения инсулина

Уровень сахара крови (ммоль/л)	Скорость введения инсулина (Ед/час)
7,1-9,0	0,5
9,1-11,0	1,0
11,1-12,0	2,0
12,1-14,0	3,0
14,1-16,0	4,0
16,1-18,0	5,0
18,1-20,0	6,0
20,1-22,0	7,0
≥ 22,1	8,0

Материалы и методы

В исследование было включено 73 пациента с ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу и СД 2 типа.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, оценка параметров сахарного диабета, оценка неврологического статуса пациентов с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)). Основу этой шкалы составляет ряд параметров, отражающих уровни нарушения основных расстройств, вследствие острого цереброваскулярного заболевания, таких как уровень сознания, зрительные функции, двигательные и речевые нарушения, чувствительность. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы (основную и контрольную). В основной группе (n=36) проводилось перманентное внутривенное введение инсулина с помощью инфузomата «Perfusor - FM, B. Braun» в течение 24 часов после развития ОНМК. Вводимый раствор содержал 50 Ед инсулина короткого действия (Актрапид) в 50 мл 0,9 % раствора NaCl. Количество вводимого инсулина в час определялось уровнем гликемии. Алгоритм введения ин-

сулина приведен в таблице 1. При снижении сахара крови ниже 7,0 ммоль/л введение инсулина прекращалось. Уровень глюкозы капиллярной крови исследовался ежедневно с помощью глюкометра (Accu-ChekPerforma). Пациенты в группе сравнения (n=37) получали инсулинотерапию (инсулин Актрапид) в виде подкожных инъекций. Целью лечения в обеих группах являлось достижение и поддержание целевых уровней гликемии в пределах от 7,8 до 10,2 ммоль/л.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 ("StatSoftInc.", USA). Количественные данные с ненормальным распределением представлены в виде: Me (медиана); верхний и нижний квартили. Парные сравнения проводились с помощью непараметрического теста Манна – Уитни и Вилкоксона, корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов из основной и контрольной групп на момент включения в исследование представлена в таблице 2. Они не имели статистически значимых различий.

Таблица 2. Характеристика групп на момент включения в исследование

Показатель	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=37)	p
пол	жен	22(61%)	0,135
	муж	14(39%)	
возраст	70(49-88)	71(53-85)	0,33
ОНМК по ишемическому типу	31(87%)	33(90%)	0,82
Повторное ОНМК в анамнезе	9(25%)	8(22%)	0,62
ИМТ	30(20-37,1)	29,5(20-36)	0,49
Длительность гипертонической болезни	16(0-32)	18(4-37)	0,64
Длительность ИБС	14(0-34)	15(0-40)	0,86
Инфаркт миокарда в анамнезе	7(20%)	8(22%)	0,25
Нарушение ритма сердца	10(28%)	8(22%)	0,65
Длительность СД2	6(0-27)	7(0-34)	0,93
Уровень HbA1C	9,8%(7,6-11,6)	8,3%(5,9-12,4)	0,36
Инсулинотерапия в анамнезе	11(31%)	12(33%)	0,89
Госпитализация от начала инсульта (часы)	3(2-7)	3(2-8)	0,16

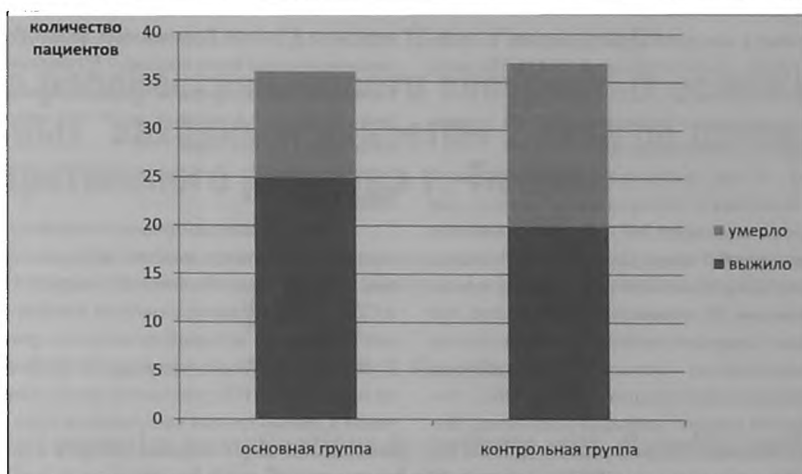


Рис.1. Выживаемость пациентов через 6 месяцев

В основной группе целевые уровни гликемии были достигнуты через 2 (1-6) часа, в контрольной группе 8 (1-14) часов, $p=0,0028$. Количество пациентов достигших целевого уровня в группе, получающей инфузию инсулина составило 98%, а в группе подкожного введения инсулина 71%, $p=0,0012$. Среднесуточная гликемия составила 8,7 (7,5-11,3) ммоль/л в группе интенсивной инсулинотерапии и 9,7 (7-11,7) ммоль/л в группе сравнения, $p=0,025$. Частота гипогликемий в основной группе составила 5%, в контрольной группе 22%, $p=0,039$.

Количество инсулина, необходимое для достижения целевых уровней гликемии в основной группе составило 6 (2-23) Ед, в контрольной – 18 (4-108) Ед, $p=0,00023$. Общее количество инсулина, вводимого в течение суток, в основной группе составило 21(13-43) ЕД, в группе срав-

нения – 48 (16-166) Ед, $p=0,00019$.

Количество инсулина введенного за 24 часа в обеих группах коррелировало с тяжестью инсульта по шкале NIHSS ($r= - 0,042$; $p=0,0005$), длительностью СД2 ($r=0,27$; $p=0,02$), индексом массы тела ($r=0,49$; $p=0,0001$), а также со средним значением гликемии за 24 часа ($r=0,44$; $p=0,0009$).

Выживаемость в основной группе составила 69,5%, в группе контроля 54%, $p=0,041$ (рисунок 1). Среди выживших больных обеих групп произошло статистически значимое улучшение по шкале NIHSS за 21 сутки в основной группе с 24 (5-42) баллов до 8 (2-16) баллов, $p=0,03$ в контрольной группе с 22(9-42) до 13 (3-23), $p=0,0025$. Однако имеется тенденция к более значительной динамике в основной группе, $p=0,077$. Длительность стационарно-

Таблица 3. Протокол инфузии инсулина у пациента с инсультом и СД 2

Время наблюдения	Уровень сахара крови ммоль/л	Скорость инфузии мл/час
1-й час	15,2	4
2-й час	13,1	3
3-й час	9,9	1
4-й час	9,5	1
5-й час	9,6	1
6-й час	8,2	0,5
7-й час	8,4	0,5
8-й час	8,6	0,5
9-й час	8,0	0,5
10-й час	7,8	0,5
11-й час	7,4	0,5
12-й час	7,7	0,5
13-й час	7,3	0,5
14-й час	7,2	0,5
15-й час	7,9	0,5
16-й час	7,1	0,5
17-й час	7,5	0,5
18-й час	7,0	-
19-й час	6,9	-
20-й час	7,3	0,5
21-й час	8,5	0,5
22-й час	6,8	-
23-й час	7,6	0,5
24-й час	6,5	-

го лечения больных в основной группе меньше и составила 22 (14-32) дней, а в контрольной 24 (14-38) дней, $p=0,018$.

Пример перманентного введения инсулина у пациента с СД 2 в первые сутки инсульта

Больная Ш., 71 год, поступила в приемное отделение городской больницы с подозрением на инсульт, для уточнения диагноза выполнена МРТ, где было выявлено ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средне-мозговой артерии. Пациентка была переведена в отделение нейрореанимации. Из анамнеза стало известно, что женщина страдает сахарным диабетом 2 типа в течение 12 лет (в лечении получает манинил 1,75 мг 2 таблетки в сутки); гипертонической болезнью – 31 год, ИБС – более 20 лет, перенесла инфаркт миокарда 5 лет назад. Индекс массы тела-30 кг/м². По внутренним органам без особенностей. Оценка по шкале NIHSS составила 21 балл. Данные лабораторного обследования: сахар крови-15,9ммоль/л, HbA1C – 8,2%, общий холестерин – 10,0 ммоль/л, общий билирубин – 14 ммоль/л, Алат – 12 МЕ/мл, Асат – 16 МЕ/мл.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС=86 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка.

В первые минуты пребывания пациентки в отделении реанимации была начата внутривенная инфузия инсулина вышеописанным методом. Протокол гликемического контроля приведен в таблице 3. Целевой уровень

гликемии у данной больной был достигнут за 2 часа, в течение которых было введено 7 Ед инсулина Актрапид. Гипогликемий отмечено не было, среднесуточная гликемия составила 8,4 ммоль/л, на 24 часа инфузии потребовалось 17,5 Ед инсулина.

Выводы

Перманентное внутривенное введение инсулина является эффективным методом достижения и поддержания целевых уровней гликемии у пациентов с инсультом и СД 2. Данный метод позволяет достичь целевых уровней гликемии за меньший промежуток времени; ускорить положительную динамику неврологической симптоматики по шкале NIHSS; уменьшить сроки стационарного лечения у данной группы пациентов; снизить летальность у больных ОНМК и сахарным диабетом 2 типа. ■

Григорян И.Г., аспирант кафедры эндокринологии и терапии ФОИС НижГМА, г. Нижний Новгород; Беляева Н.Г., к.м.н. ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Нижний Новгород; Автор, ответственный за переписку - Григорян Инесса Грантиковна, 603159 г. Нижний Новгород, ул. С.Акимова, д.51, кв.80, тел/факс 8(831)277 4880, тел.моб. 8 9063656172, e-mail: endocrinologNN@yandex.ru

Литература:

1. Гусев Е. И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Инсульт, Приложение. Журнал неврологии и психиатрии 2007, 8:4-8.
2. Гусев Е. И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных современных действий. Журнал неврологии и психиатрии 2003; 8:4-9.
3. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-444.
4. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P., Sarti C., Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population // Stroke, 1996; 27: 210-215.
5. R.E. O'Brien, A.J. Hildreth, J.E. O'Connell, C.S. Gray (UK) Presentation and outcome from stroke in patients with diabetes mellitus: the influence of pre-stroke care // Cerebrovasc. Dis., 2005; 19 (suppl 2): 66.
6. Brainin M.; Olsen T.S.; Chamorro A. et al.: Organization of Stroke Care: Education, Referral, Emergency Management and Imaging, Stroke Units and Rehabilitation // Cerebrovascular Diseases, 2004; 17 (suppl 2): 1-14.
7. Stroke. 2009 Oct 15. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) Trial. A Randomized Pilot Trial. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR; for the GRASP Investigators.
8. Ann Indian Acad Neurol. 2008 Oct;11(4):207-20. Early changes in physiological variables after stroke. Wong AA, Read SJ.
9. Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. Ann Med. 2005; 37(5):357-64.
10. Farrokhnia N, Terent A. Blood glucose in acute stroke, different therapeutic targets for diabetic and non-diabetic patients? Acta Neurol Scand. 2005 Aug;112(2):81-7.
11. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. N Engl J Med. Mar. 26, 2009
12. Weir C.J., Murray G.D., Dyker A.G., Lees K.R. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study // BMJ, 1997; 314: 1303-1306.