Проблеми ведення хворих на цукровий діабет у відділенні інтенсивної терапії

О.А.Галушко
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
Д.мед.н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

Київ
17 квітня 2019 р.

ЦД – одна з найпоширеніших ендокринних хвороб

- За даними ВООЗ та Міжнародної діабетичної федерації у 2017 році на ЦД хворіло 415 млн. осіб (8,8% населення світу).
- До 2040 року очікується збільшення хворих на ЦД у 1,5 рази – до 642 млн осіб (кожен 10-й мешканець Землі).
  - Міжнародна діабетична федерація (IDF), сайт. – Режим доступу: http://www.idf.org/diabetesatlas

In 2017, IDF estimates that:

One in **11** adults has diabetes

One in **two** adults with diabetes is undiagnosed

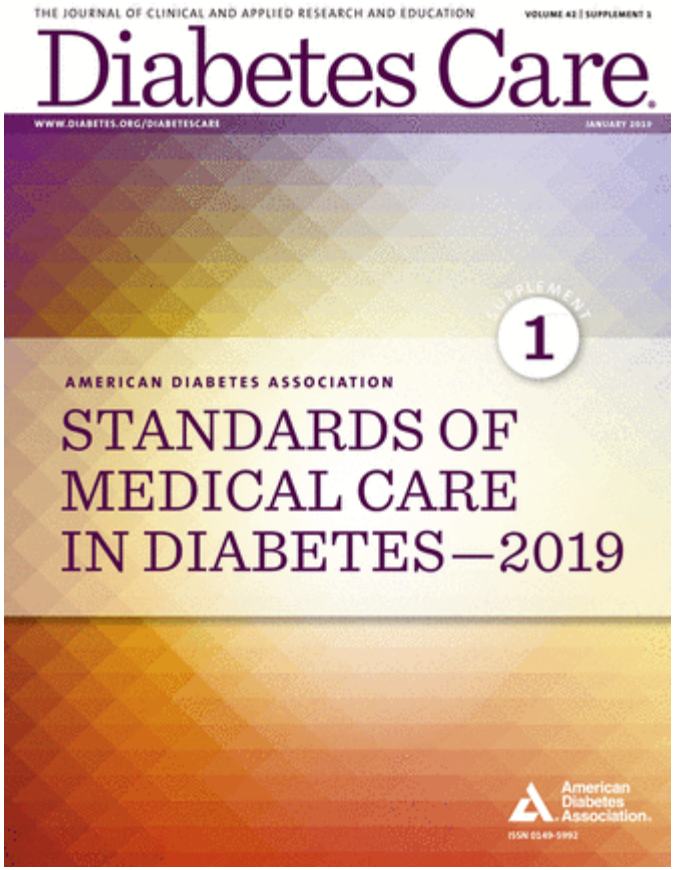
12% of global health expenditure is spent on diabetes

One in **seven** births is affected by gestational diabetes

542,000 children have type 1 diabetes

Цукровий діабет в Україні…

- Станом на 1 січня 2015 року в Україні зареєстрований 1 млн 198,5 тис. хворих на ЦД,
- Це становить близько **2,9%** всього населення.
- Щорічно кількість хворих збільшується на 5-7%.
  - Тронько М.Д., Чернобров А.Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні // Здоров'я України. – 2015. – №18(127). – С.18-20.
- В Україні за останні 15 років захворюваність на ЦД зросла вдвічі, але *фактичний показник захворюваності є принаймні втричі більший* за рахунок недіагностованих випадків захворювання



- Американська асоціація з діабету (ADA) вже давно є лідером у виробленні керівних принципів в лікуванні ЦД.
- З 1989 р. ADA щороку випускає оновлені "Стандарти медичного допомоги при діабеті».
- Починаючи з 2018 року, ADA буде оновлювати Стандарти ще частіше, якщо Комітет професійної практики визначить, що нові докази або зміни заслуговують негайного включення в Стандарти.
- Крім того, Стандарти стануть єдиним джерелом рекомендованих клінічних рекомендацій ADA, замінюючи всі попередні позиції та наукові висновки.

Стандарти ведення хворих на ЦД при госпіталізації (ADA, 2019)

- Проведіть дослідження HbA1C у всіх пацієнтів з ЦД або гіперглікемією (глюкоза в крові 140 мг/дл), які поступають до лікарні, якщо цей аналіз не був проведений протягом попередніх 3-х місяців **(B)**.

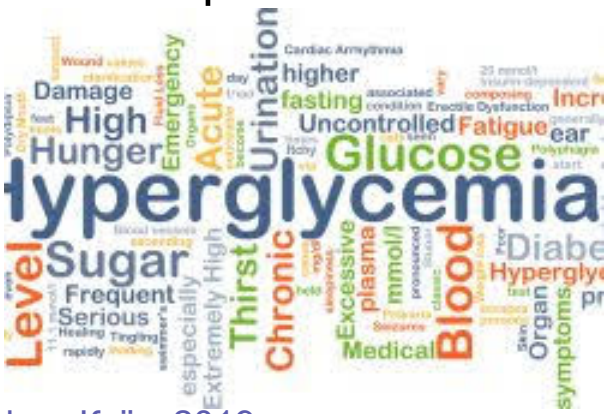
- Інсулін слід вводити, використовуючи перевірені письмові або комп'ютеризовані протоколи, які дозволяють заздалегідь визначити коригування дози інсуліну на основі глікемічних коливань **(E)**.

Глікемічні цілі у госпіталізованих пацієнтів (ADA, 2019)

- Інсулінотерапію слід розпочати для лікування стійкої гіперглікемії, починаючи з порога ≥ 180 мг/дл (10,0 ммоль/л) **(A)**
- Після початку інсулінотерапії цільовий діапазон глюкози в діапазоні 140-180 мг/дл (7,8-10,0 ммоль/л) рекомендований для більшості критично хворих пацієнтів та некритичних пацієнтів **(A)**.
- Більш жорсткі цілі, такі як 110-140 мг/дл (6,1-7,8 ммоль/л), можуть бути доцільними для окремих пацієнтів, якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії **(C)**.

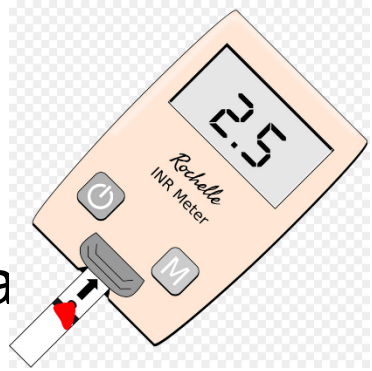
Стандартні визначення розладів глюкози (ADA, 2019). Гіперглікемія.

- Гіперглікемія у госпіталізованих хворих визначається як рівень глюкози в крові> 140 мг/дл (7,8 ммоль/л).
- Рівень глюкози в крові, який постійно перевищує цей рівень, може вимагати зміни в харчуванні або зміну лікування, яке спричиняє гіперглікемію.
- Рівень HbA1C ≥6,5% (48 ммоль/моль) свідчить про діабет, що передував госпіталізації.



Стандартні визначення розладів глюкози (ADA, 2019). Гіпоглікемія.

- **Небезпека гіпоглікемії** у госпіталізованих пацієнтів визначається рівень глюкози в крові ≤70 мг/дл (3,9 ммоль/л).
- **Клінічно значуща** гіпоглікемія – значення глюкози <54 мг/дл (3,0 ммоль/л).
- **Виражена гіпоглікемія** – така, що пов'язана з важким когнітивним погіршенням незалежно від рівня глюкози в крові.
- **Тяжка (небезпечна для життя)** гіпоглікемія - <40 мг/дл (<2.2 ммоль/л).



Гіпоглікемія. Рекомендації ADA, 2019

- Протокол управління гіпоглікемією повинен бути прийнятий і впроваджений кожною лікарняною системою. План профілактики та лікування гіпоглікемії повинен бути встановлений для кожного пацієнта **(E)**.
- Епізоди гіпоглікемії повинні бути **задокументовані** в медичній картці та відстежуватися **(E)**
- Режим лікування повинен бути переглянутий і змінений, якщо необхідно, для запобігання подальшій гіпоглікемії, коли рівень глюкози в крові становить ≤70 мг/дл (3,9 ммоль/л) **(C)**.
- У одному дослідженні 84% пацієнтів з епізодом серйозної гіпоглікемії (<2.2 ммоль/л]) мали попередній епізод гіпоглікемії (<3.9 ммоль/л]) протягом тієї ж госпіталізації.

- Dendy JA, et al. Identifying risk factors for severe hypoglycemia in hospitalized patientswith diabetes. Endocr Pract 2014;20:1051–1056

Антигіперглікемічне лікування у госпіталізованих пацієнтів (ADA, 2019)

Рекомендації:

- Доза **базального** (пролонгованого) інсуліну **плюс коригуюча болюсна** доза інсуліну перед їжею у пацієнтів, які мають нормальне харчування, є переважним лікуванням *для некритичних хворих* **(A)**.
- Використання тільки пролонгованого інсуліну (1 раз на добу) у госпіталізованих пацієнтів дуже не рекомендується **(A)**.

У більшості випадків у лікарні інсулін є найкращою терапією для глікемічного контролю у хворих на ЦД. Однак за певних обставин може бути доцільним продовжувати домашній режим, включаючи ПЦП.

Інсулінотерапія. Критичні хворі (ADA, 2019)

- В умовах критичної допомоги **неперервна внутрішньовенна інфузія** інсуліну виявилася найкращим способом досягнення глікемічних цілей.
- Внутрішньовенну інфузію інсуліну слід проводити на підставі перевіреного письмового чи комп'ютеризованого протоколу, який дозволяє враховувати попередньо встановлені швидкості інфузії, дозу інсуліну та глікемічні коливання.

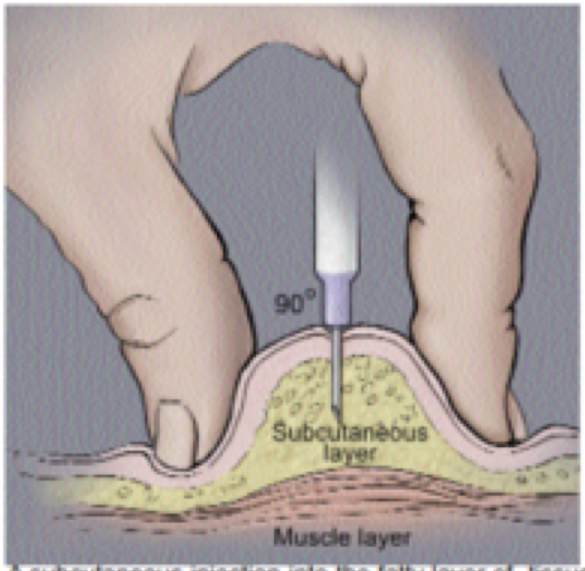
Інсулінотерапія. Некритичні хворі (ADA, 2019)

- За межами підрозділів критичної допомоги у хворих на ЦД рекомендуються планові схеми інсулінотерапії.
- Режими, що використовують **аналоги інсуліну та людського інсуліну**, призводять до **аналогічного** глікемічного контролю у стаціонарі.
- Якщо пацієнт їсть, ін'єкції інсуліну слід пристосувати до їжі (інсулін вводять перед їжею).
- Якщо оральний прийом є поганим, безпечніше вводити інсулін швидкої дії відразу ж після того, як пацієнт поїсть.
- Поки безпека та ефективність не будуть встановлені, **інгібітори натрієво-глюкозного транспортера 2 (SGLT2) не можуть бути рекомендовані** для регулярного використання в стаціонарі.

Технічні помилки при інсулінотерапії

- **Невірний набір дози.** Часто при використанні не інсулінових, а звичайних шприців. Часто замість 4 од. набирають 4 поділки – 0,4 мл (40 од!).
- **Протирання спиртом місця ін'єкції** (в чому немає необхідності). Спирт повинен повністю випаруватися, інакше відбувається розклад інсуліну.
- **Надто глибоке або надто поверхове введення інсулін**у (відповідно, - прискорений або уповільнений ефект).

Джерело: Мельниченко Г.А., Удовиченко О.В., Шведова А.Е. Эндокринология: типичные ошибки практического врача. – М., 2016. – 192.с.



A subcutaneous injection into the fatty layer of tissue (pinched up to give the injection) under the skin.

Причини «неефективності» інсулінотерапії

- **Введення холодного інсуліну.** Низька температура значно ослабляє дію інсуліну. Препаратам інсуліну холодильник потрібен лише для тривалого зберігання. Відкритий флакон може зберігатися в темному місці протягом 3-х місяців при **кімнатній t°(!).** Краще зберігати в тумбочці пацієнта. Якщо ж інсулін зберігається в холодильнику, його потрібно вийняти за 40 хв до введення (зігрівання в руках неефективно!).
- **Застосування підшкірних ін'єкцій при шоці** і гіповолемії. При застосуванні підшкірного введення важливо забезпечити адекватне заміщення рідини, тренування медсестер, часте проведення тестів, лікування інфекції **(ADA, 2018)**.
- **Використання розчинів, що містять лактат**.

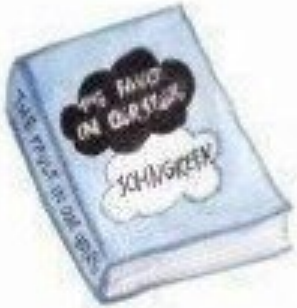
«Стресова гіперглікемія»

- Підвищення рівня глікемії при травмі, інфаркті міокарду, опіках, оперативному втручанні тощо у хворих, що не страждали раніше на ЦД.
- Термін з`явився наприкінці XIX ст.
- Стрес-індукованою гіперглікемією вважається рівень глікемії більше 8,3 ммоль/л

- Межі «стресової гіперглікемії» дискутуються.
- У хворих в критичному стані стресовою вважається гіперглікемія у хворих без ЦД в анамнезі у межах 6,1-11,0 ммоль/л.
  - Van den Berghe G. et al. 2003

що знижує рівень стресу

читання
68%



музика
61%

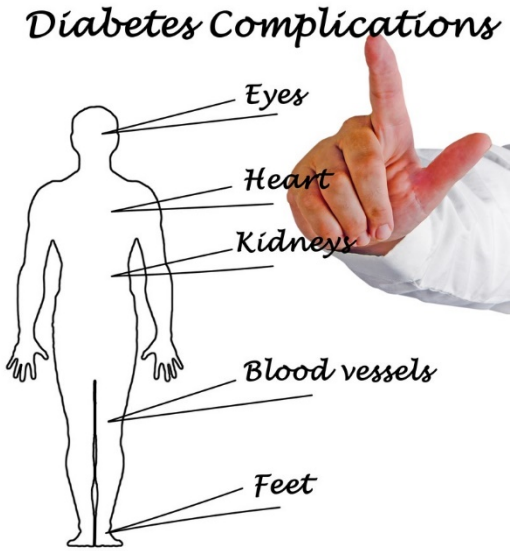
чай, кава
54%

прогулянки
42%

обнімашки 100%

Хронічні («пізні») ускладнення ЦД

- Гіперглікемія протягом тривалого часу призводить до специфічних структурно-функціональних змін різних органів-мішеней, що проявляється розвитком так званих **пізніх ускладнень ЦД**.
- Успіхи в діагностиці та лікуванні ЦД обумовили збільшення тривалості життя хворих, що, в свою чергу, могло послужити причиною появи численних пізніх ускладнень.



Пізні ускладнення ЦД

Мікро-ангіопатії	**ураження судин дрібного калібру**	• Діабетична ретинопатія. • Діабетична нефропатія
Макро-ангіопатії	**ураження судин великого та середнього калібру**	• Ішемічна хвороба серця. • Ішемічна хвороба мозку. • Атеросклероз судин нижніх кінцівок
Нейропатії	**ураження нервової тканини**	• Периферична форма. • Автономна форма

Загальні принципи лікування ДА

- Стан судинного русла та ефективність лікування ангіопатій покращуються при усуненні факторів ризику атеросклерозу; зокрема:
  - нормалізація глікемії,
  - нормалізація АТ та холестерину,
  - зниження маси тіла,
  - відмова від паління.

- Глибокі та різнобічні порушення метаболічних процесів, що властиві ЦД, можуть **в умовах ВІТ** призводити до надтяжких ускладнень, що являють безпосередню загрозу життю хворого та вимагають невідкладної допомоги. До числа таких критичних станів при ЦД відносяться кетоацидоз та різні види коматозних станів.
- В теперішній час при ЦД виокремлюють чотири види діабетичних невідкладних станів:
  - кетоацидоз та його найтяжчий варіант – гіперкетонемічна (кетоацидотична, власне діабетична) кома;
  - гіперосмолярна (некетонемічна, неацидотична кома, діабетична кома без кетозу);
  - гіпоглікемічний синдром та гіпоглікемічна кома;
  - лактацидемічна (молочнокисла) кома.

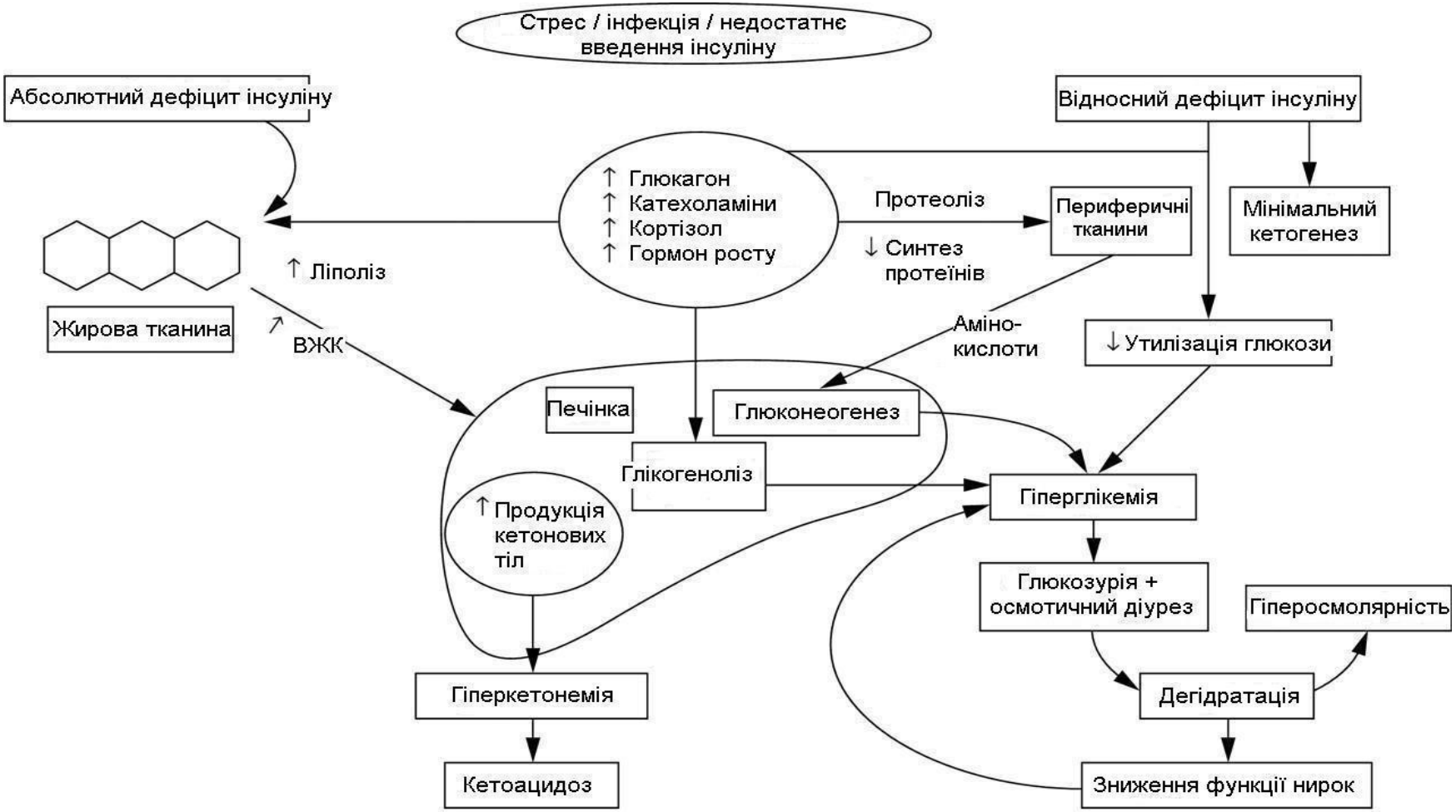
Діабетичний кетоацидоз –

- Стан вираженої декомпенсації захворювання, обумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу.
- Клінічні прояви діабетичного кетоацидозу вперше описав Дрешфельд у 1886 році. У ті часи і аж до початку застосування інсуліну в 1922 році смертність від цього ускладнення наближалась до 100%.
- Широке впровадження в практику інсулінотерапії знизило смертність до 30%, а з удосконаленням методів лікування (інтенсивній терапії) відбулось подальше її зниження до 2—5%.

Причини розвитку кетоацидозу (Chaithongdi N., 2011)

Неадекватна терапія **Інфекції (30-40 %):** • Вірусні інфекції • Інфекції сечовивідної системи • Запальні захворювання органів малого тазу • Пневмонія • Мікоз • Отит • Періодонтальний абсцес • Цитомегаловірусна інфекція **Гострі захворювання:** • Порушення мозкового кровообігу • Гострий інфаркт міокарду • Гострий панкреатит	**Вперше діагностований цукровий діабет (20-25 %)** **Вживання ліків:** • Клозапин • Кокаїн • Літій • Тербуталін • Індинавір • Оланзапін • Орлістат • Інтерферон • Антиретровірусні засоби • Кортикостероїди **Порушення функціонування інсулінової помпи**

Патогенез гострої декомпенсації обміну речовин при цукровому діабеті (за English P., 2004)



Діабетичний кетоацидоз – взаємопоєднаний розвиток:

- гіперглікемії,
- гіперкетонемії,
- метаболічного ацидозу,
- дегідратації,
- дисбалансу електролітів.

Клінічна картина:

- Розвивається протягом кількох годин, можливо і декількох днів.
- Поліурія, полідіпсія та поліфагія,
- Ознаки дегідратації,
- Нудота, блювання і біль в животі,
- Дихання Куссмауля (прискорене і глибоке) як намагання організму компенсувати метаболічний ацидоз.
- Запах гниючих яблук в повітрі (ацетону)
- Порушення психоемоційного статусу від сонливості до коми (10%).

Клінічні форми кетоацидотичної коми:

- ***Абдомінальна форма:*** диспепсичні явища, біль в животі з напруженням м’язів черева. Іноді біль охоплює черево по периметру, супроводжується нудотою та блюванням. Нейтрофільний лейкоцитоз при цьому може наводити на думку про апендицит, гнійний перитоніт. Причина: токсичне подразнення нервових вузлів та сплетінь черевної порожнини, спазм судин очеревини. Не виключено, що виражене зневоднення приводить до асептичного перитоніту.
- ***Кардіоваскулярна форма:*** судинний колапс. Зменшення об’єму ОЦК внаслідок дегідратації приводить до зменшення притоку до серця, різко знижується ударний та хвилинний об’єми. В основному страждає вінцевий кровообіг, виникають ангінозні болі, іноді інфаркт міокарду. Може виникати гостра серцева недостатність з клінікою серцевої астми та набряком легень.

Клінічні форми кетоацидотичної коми – II.

- ***Ниркова форма*:** гіпоізостенурія (внаслідок падіння фільтраційної здатності нирок), анурія (через різке зниження АТ), підвищення рівню сечовини та залишкового азоту в крові (розвиток гострої ниркової недостатності). Досить рідко розвивається несправжня ниркова колька, яка зникає при виході з коми.
- ***Енцефалопатична форма*** частіше спостерігається в осіб похилого віку. Клініка нагадує геморагічний інсульт, який і сам по собі може обумовлювати виникнення діабетичної коми. Енцефалопатична форма гіперкетонемічної коми в більшості своїй є «завершальним акордом» діабетичної коми. Вона відрізняється глибокими порушеннями функції головного мозку, в тому числі довгастого: зіниці звужені, корнеальні рефлекси відсутні, дихання Куссмауля переходить в поверхове, АТ прогресивно знижується. Наслідок цієї форми, зазвичай, летальний

Терапія діабетичного кетоацидозу (ADA, 2019)

- Існує **значна мінливість** у клінічній картині ДКА, отже, необхідна індивідуалізація лікування на основі ретельної клінічної та лабораторної оцінки
- **Цілі лікування** включають:
  - відновлення обсягу кровообігу та тканинної перфузії,
  - купірування гіперглікемії та
  - корекція електролітного дисбалансу
  - корекція кетозу.
  - симптоматичне лікування.
- Важливо також лікувати будь-яку виправну причину DKA, таку як інфекція.

Терапія діабетичного кетоацидозу (ADA, 2019)

Цілі лікування включають:

- відновлення обсягу кровообігу та тканинної перфузії,
- купірування гіперглікемії та
- корекція електролітного дисбалансу
- корекція кетозу.
- Важливо також лікувати будь-яку виправну причину DKA, таку як інфекція.

1. Інфузійна терапія:

- Розпочинається енергійно і в перші години проводиться в високому темпі.
- **Рекомендовані об’єми стартової інфузійної терапії при гіперглікемічних кризах (Chaithongdi N, 2011)**

Години	Об’єм інфузії
1-а година	1000 – 2000 мл
2-а година	1000 мл
3-5 години	500-1000 мл/год
6-12 години	250-500 мл/год

Інфузійна терапія при ДКА

- Переваги того чи іншого типу розчинів не встановлена (**C**).
- Програма ІТТ повинна будуватися переважно на розчинах кристалоїдів (**C**)
- У багатьох пацієнтів слід застосовувати **збалансовані** розчини кристалоїдів (**C**).
  - ADA, 2018;
  - IDF, 2015;
  - Уніфікований протокол МОЗ України, 2014;
  - NICE, 2012

Збалансовані розчини. Рінгер-малат

- Концентрація електролітів: Na – 145 ммоль/л; K+ – 4 ммоль/л; Mg – 1 ммоль/л; Ca – 2,5 ммоль/л; хлориди – 127 ммоль/л; ацетати – 24 ммоль/л; малати – 5 ммоль/л; осмолярність – 309 мОсм/л
- Метаболізм малату має переваги над лактатом:
  - Менше метаболічні витрати O_2: по 2 моля O_2 на кожний моль малату (лактат – 3 моля O_2).
  - не залежить від функціонального стану печінки, тому що метаболізм малата відбувається переважно в м’язовій тканині.
- Дози для дорослих і дітей віком від 12 років: від 500 мл до 3 л/добу.

2. Інсулінотерапія

- Вважається стрижнем в лікуванні декомпенсації ЦД.
- Інсулінотерапія розпочинається одразу ж після встановлення факту наявності у хворого гіперглікемії та ознак декомпенсації ЦД.
- Використовується інсулін короткої дії.
- Доведено, що інсулінотерапія в режимі “малих доз” більш ефективна і безпечна, ніж в режимі “великих доз”.

Особливості інсулінотерапії залежно від стану пацієнта (ADA, 2019)

- **У критично хворих** пацієнтів та хворих з пригніченою свідомістю з ДКА або ГОС безперервний внутрішньовенний інсулін є стандартом догляду.
- При **легкому і середньому** ДКА суттєвої різниці в результатах в/в інсуліну та підшкірних аналогів швидкої дії у комбінації з агресивним введенням рідини немає.
- Пацієнти з **неускладненим ДКА** іноді можуть отримувати підшкірний інсулін у відділенні невідкладної допомоги або в у інших відділеннях, як підхід, який може бути більш безпечним та більш рентабельним, ніж лікування внутрішньовенним інсуліном.

Інсулінотерапія:

- Стартовий болюс: 0,15 од/кг (близько 10 од) в/в
- Потім потрібно налагодити постійну інфузію.
- Рекомендується застосовувати пристрої для постійного дозованого введення (інфузомати).
- Початкова швидкість має становити 4-5 од/год (орієнтовний розрахунок 0,05 - 0,1 од/кг/год).
- Якщо рівень глікемії за перші 3 години не знизився на 30% від початкового рівня (по 10% за годину), то швидкість збільшують на 1-2 од/год.
- При зменшенні глікемії до 16,7 ммоль/л швидкість введення зменшують до 2-4 од/год.
- Контроль глікемії повинен проводитись кожну годину.
- **Швидкість зниження гіперглікемії – не більше 3 ммоль/л за годину**
- По досягненні 14 ммоль/л в програму інфузійної терапії додають розчини 5% глюкози з адекватною кількістю інсуліну

3. Гідрокарбонат натрію:

- посилює властиву ДКА гіпокаліємію,
- викликає гіпернатріємію, гіперосмолярність,
- посилює внутрішньоклітинний ацидоз та ацидоз спинномозкової рідини, особливо в нейронах головного мозку
  - за рахунок швидкого надходження CO_2 в спинномозкову рідину та всередину клітини, що може приводити до набряку мозку,
- Є деякі рекомендації щодо використання бікарбонату натрію при ДКА обмежені необхідністю корекції метаболічного ацидозу важкого ступеню (pH крові < 7,0).
- **ADA, 2019:** Кілька досліджень показали, що застосування бікарбонату у пацієнтів з ДКА не впливає на розрішення ацидозу, і його використання загалом **не рекомендується.**

4. Препарати антикетогенної дії. Ксилітол*:

- Ксилітол - п’ятиатомний спирт, який при парентеральному введенні швидко включається в загальний метаболізм та пентозофосфатний цикл метаболізму. Вважається, що ксилітолу властива **найбільша антикетогенна дія серед усіх відомих речовин**

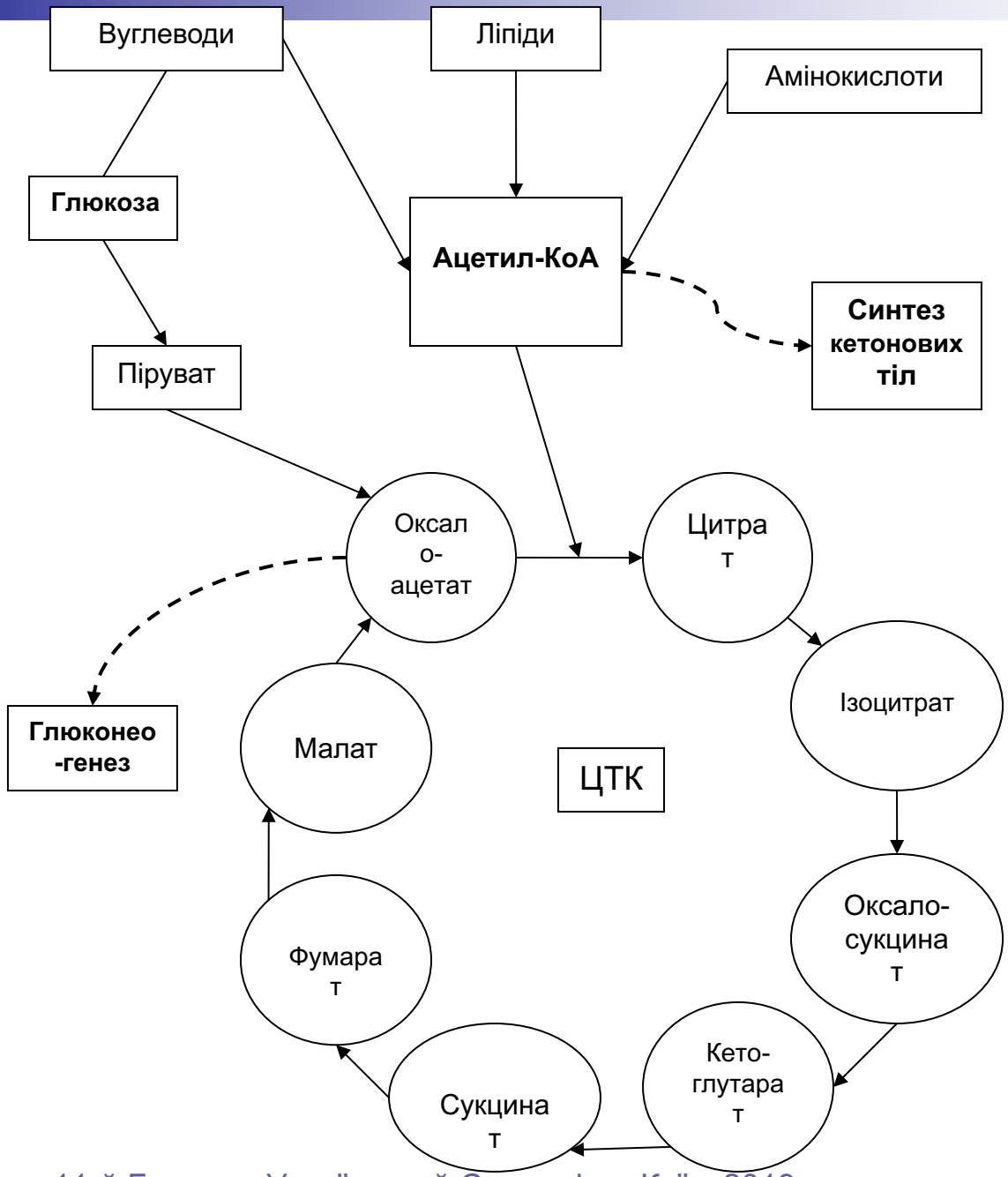
Механізм антикетогенної дії ксилітолу:

- ксиліт шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл є джерелом гліцерофосфату, тим самим зменшуючи кількість вільних жирних кислот, здатних окислюватися в ацетил-КоА;
- підвищуючи інтенсивність гліколізу, ксиліт посилює утворення піровиноградної кислоти, яка сприяє окисленню ацетил-коензиму А в циклі Кребса;
- ксиліт посилює глікогеноутворення в печінці, що зменшує мобілізацію жиру на периферії;
- ксиліт стимулює секрецію інсуліну

Коновалов Е.П.и др., 2005

---

* В Україні випускається препарат ксилітолу – **Ксилат** (5 г ксилітолу на 100 мл розчину)


Вуглеводи
Ліпіди
Амінокислоти
Глюкоза
Ацетил-КоА
Синтез кетонових тіл
Піруват
Оксало-ацетат
Цитрат
Ізоцитрат
Глюконео-генез
Малат
ЦТК
Оксало-сукцинат
Фумарат
Кето-глутарат
Сукцинат

5. Компенсація втрат калію

- Вихідний рівень калію в сироватці хворих частіше перевищує норму.
- Через 3-5 годин швидко виникає гіпокаліємія внаслідок інтенсивного повернення калію у внутрішньоклітинний сектор. В цей час гіпокаліємія стає реальною загрозою появи аритмій.
- Тому бажано починати компенсацію втрат калію ще при нормокаліємії, можливо, **через** 2 години лікування.
- Застереження: терапію препаратами калію не починають при олігурії (діурез менше 30 мл/год) і при концентрації калію в сироватці понад 5 ммоль/л.
- Дозу калію підбирають для підтримання каліємії на рівні 4-5 ммоль/л (під контролем рівня калію, який проводять спочатку кожні 2 години, потім – через 4 годин).
- Слід обов’язково вести ЕКГ-моніторинг, однак це не заміняє визначення рівня каліємії.

6. Діагностика та лікування захворювання, яке спричинило декомпенсацію діабету

- Часто це інфекція (прихована) сечових або дихальних шляхів.
- З метою діагностики проводять засів крові, посів середньої порції сечі, рентгенологічне дослідження грудної клітини та інше.
- Застосовувати антибіотики всім пацієнтам з підозрою на інфекцію в рутинній практиці не рекомендують, але...
- виправдане їх застосування в період очікування результатів бактеріологічних посівів, а також у пацієнтів похилого віку та пацієнтів з гіпотонією.

Оцінка ефективності терапії хворих з ДКА повинна включати регулярний **контроль неврологічного статусу**.

- Вважається, що корекція гіперглікемії та кетозу веде до покращення в неврологічному статусі. Якщо виявляється погіршення неврологічного стану в процесі терапії, то слід виключити можливі його причини:
  - набряк мозку (до 10% випадків);
  - інсульт;
  - інфекція ЦНС;
  - черепно-мозкова травма.
- У зв’язку з клінічним припущенням наявності цих станів слід виконати відповідні діагностичні процедури і корекцію терапії.

ВИСНОВКИ:

- Хворі на цукровий діабет залишаються складною групою пацієнтів, що знаходяться на лікуванні у ВІТ.
- У складних та дискутабельних випадках при визначенні програми інтенсивної терапії завжди мають перемагати інтереси хворого та здоровий глузд.

Дякую за увагу!

https://youtu.be/rondW_QlwJY