

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLIII

2014

Брой 1

ЛЕЧЕНИЕ НА ДИАБЕТНАТА КЕТОАЦИДОЗА ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ

Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults. Second Edition. Update: September, 2013, Available at: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf /Accessed 25 April, 2014/

Обновените препоръки на Обединените британски диабетни общности (Joint British Diabetes Societies – JBDS) от 2013 г. за лечение на диабетната кетоацидоза при възрастни са сред поредицата документи с практическа насоченост, публикувани от организацията през последните пет години (първо издание – 2010 г.). Други техни разработки са: „Лечение на хиперосмоларното хипергликемично състояние при възрастни с диабет“ (2012 г.), „Гликемичен контрол по време на ентéralно хранене при пациенти с инсулт и захарен диабет“ (2012 г.), „Лечение на пациенти със захарен диабет по време на оперативни процедури и неоперативни интервенции: подобряване на стандарта“ (2011г.).

Всяка болница с неотложно звено би следвало да разполага с утвърден стандартен протокол за поведение при диабетна кетоацидоза. Нерядко обаче такъв не съществува или по-често не се спазва от приемащия екип. Не е необичайно явление пациенти с подобно тежко състояние да бъдат приемани от най-младия и неопитен представител на дежурния екип, който трябва да поеме отговорността за лечението на това сложно състояние.

Диабетната кетоацидоза (ДКА) е тежко, животозастрашаващо състояние, налагащо незабавно лечение. Смята се за типично усложнение на захарния диабет при пациентите със захарен диабет тип 1, но все по-често се наблюдава и при пациенти със захарен диабет тип 2. Началното поведение в двата случая е еднакво.

Истинската честота на ДКА е неизвестна, но според популационни проучвания е приблизително 4,6-8 епизода на 1000 диабетици. Тя остава едно твърде често усложнение, независимо от подобрените здравни грижи и напредъка в лечението на диабета в частност. Високата честота може да се дължи и на по-ранното ѝ откриване, особено след въвеждането на модерни техники за измерване не само на кръвната захар, но и на кетонемията до леглото на пациента. Така и клиничната картина при ДКА търпи промяна. Най-честата причина за смъртен изход е развитието на мозъчен оток, като най-уязвими са децата и юношите. При възрастните най-чести причини са тежката хипокалиемия, острият респираторен дистрес и придру-

жаваци заболявания – пневмония, остър миокарден инфаркт или сепсис. Епидемиологичните данни свидетелстват за значително понижение на смъртността при ДКА през последните 20 години – от 7,96 на 0,67% – една положителна тенденция. За продължаване на тази тенденция е необходимо акцентът да се постави върху превенцията на усложнението чрез обучение на пациентите. Интересен факт е, че немалък брой пациенти развиват усложнението, докато са в болнична обстановка.

ДКА възниква в резултат на абсолютен или относителен дефицит на инсулин и включва биохимичната триада: хипергликемия, ацидемия и кетонемия. Поради освобождаването на контраинсулинови хормони (глюкагон, кортизол, растежен хормон, катехоламини) се засилват чернодробната глюконеогенеза и гликогенолиза, което води до хипергликемия, ускорена липолиза и повишаване на свободните мастни киселини в кръвта, за да станат те алтернативния източник на енергия за организма чрез кетогенеза. Повишават се кетонните тела и се развива метаболитна ацидоза. Кетонните тела са три вида: ацетон, 3-бета-хидроксипутират и ацетоацетат. Дехидратацията при ДКА се дължи на осмотичната диуреза в резултат на хипергликемията, повръщането е чест симптом при ДКА и на трето място – на нарушеното съзнание, ограничаващо съзнателния прием на течности. Електролитният дисбаланс на този фон може да е разнообразен, но механизмът на загуба на електролити обикновено е обвързан с осмотичната диуреза. Специално внимание трябва да се обърне на хипер- и хипокалиемията.

Поставяне на диагноза

Диагноза ДКА: кетонемия $\geq 3,0$ mmol/L **или** сигнификантна кетонурия (повече от 2+ с тест лентичка); кръвна захар $> 11,0$ mmol/L или диагностициран захарен диабет; бикарбонати (HCO_3^-) $< 15,0$ mmol/L **и/или** pH $< 7,3$ (от венозна кръв).

Обучението на пациентите е довело до това все повече от тях да вземат мерки при ДКА, като повишават дозите на инсулина си щом установят трайно повишена кръвна захар. Така част от болните постъпват в болницата с вече понижена кръвна захар и ацетонемия – еугликемична диабетна кетоацидоза. До 2010 г. алгоритъмът за поведение при ДКА се е основавал на наличните технологии – определяне на pH от артериална кръв и ниво на бикарбонатите в кръвта, а целта на лечението с вливания и инсулин е била нормализиране на гликемията – индиректен показател за успешно потисна-

тата кетогенеза. Сега, с технологичния напредък, е възможно ефектът от лечението да се проследява чрез определяне на кетоните в кръвта (3-бета-хидроксибутират) до леглото на болния. Така се променят и препоръките, в които този метод заляга като първи и най-точен ориентир за потискане на кетонемията. Лабораторният анализ също е претърпял модернизирание, така че кръвногазовият анализ и електролитите могат да бъдат готови за минути. Не е необходимо изследването на КГА да бъде от артериална кръв, но трябва да включва освен рН и ниво на бикарбонатите.

Повечето болници във Великобритания разполагат с уреди за измерване на кетоните в кръвта. За останалите като ориентир в хода на лечението остава в сила проследяването на кръвната захар и повишаването на бикарбонатите.

Препоръки от 2010 г. – акценти

Акцент е поставен върху проследяване на ефекта от лечението чрез измерване на кетоните в кръвта, рН от венозна кръв и бикарбонатите. Така проследяването на най-важните показатели се извършва буквално до леглото на пациента. Важно е глюкомерите и уредите за измерване на кетоните в кръвта да бъдат технически изправни. Друга важна промяна в познатото поведение е замяната на базално-болусния модел с интравенозно прилагане на бързодействащ човешки инсулин и вливания, с перфузор с фиксирана скорост на венозния бърз инсулин, определена според теглото на пациента. Базалните инсулинови аналози се продължават по обичайната за пациента схема. Недостатъчно изяснен остава въпросът за количеството течности, които най-тежко болните могат да понесат без усложнения. Това е един от акцентите, поставени в обновените препоръки.

ДКА – новости от 2013 г.

Продължаването на бавнодействащия човешки инсулин, който пациентът с ДКА обичайно прилага – Humulin I[®], Insulatard[®], Insuman Basal[®], изглежда, е безопасно. Същото се отнася и за бавнодействащите инсулинови аналози. Новодиагностицираните пациенти със захарен диабет тип 1 трябва да получат подкожен базален инсулинов аналог Lantus[®] или Levemir[®] в доза 0,25 U/kg еднократно дневно. Изборът на инсулин зависи и от възприетия модел на здравна политика и прилаганите регионални практики в здравеопазването.

Критериите за преодоляване на ДКА са: pH > 7,3, бикарбонати (HCO₃⁻) > 15,0 mmol/L и кетони в кръвта < 0,6 mmol/L (в по-старите препоръки < 0,3 mmol/L). Щом се достигнат тези прицелни стойности, вероятността да се наложи повторно включване на веднъж изключения перфузор, е малка.

Максималната начална скорост на перфузора не бива да надвишава 15 E на час. Овладеяването на ДКА следва да се постигне до 24-ия час от приема на пациента.

Общи лечебни мерки

Количество вливания

Първата и най-важна стъпка в лечението на ДКА е **заместването на течностите**, последвано от приложението на инсулин. Трите ползи са: възстановяване на циркулаторния обем, улесняване изчистването на кетоните от организма и коригиране на електролитния дисбаланс. В табл. 1 са показани обичайните дефицити при ДКА.

Таблица 1. Типични дефицити при ДКА

Вода	100 ml/kg
Натрий	7-10 mmol/kg
Хлориди	3-5 mmol/kg
Калий	3-5 mmol/kg

Възрастен пациент, който тежи 70 kg, има необходимост от около 7 l вливания. Най-подходящи са кристалоидните разтвори, а най-широко достъпен е 0,9 % NaCl разтвор. Два са недостатъците при вливане на големи количества от този разтвор – 1. хиперхлоремичната ацидоза може да провокира олигурия и 2. измерването на бикарбонатите в кръвта след 6-ия час от лечението става неинформативно.

Пациентите със **сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, много възрастните и много младите (юношите)** са рискови групи, при които заместването с течности трябва да се осъществява изключително внимателно! При тях скоростта на възстановяване на циркулаторния обем трябва да е по-ниска и общото количество на вливанията – по-малко. Целта на първите няколко литра течност е да се преодолее хипотонията, да се нормализира съдовият обем и да се коригира електролитният дисбаланс в резултат на осмотичната диуреза.

Приложение на инсулин

Препоръчва се **венозното приложение на бързодействащ човешки инсулин с фиксирана скорост на перфузора, в доза, изчислена по формулата 0,1 U инсулин на kg тегло на час** (табл. 2). Смесват се 50 ml инсулин с 50 ml физиологичен разтвор в спринцовка от 50 ml. Понякога е необходимо първо да се изчисли теглото на пациента. Ефектите от приложението на инсулина са многобройни, но най-важните ползи са: потискане на кетонобразуването, понижаване на кръвната захар, корекция на електролитните нарушения. Правилното провеждане на лечението изисква тези три крайни резултата да бъдат постигнати с **определена скорост: понижаване на кетоните в кръвта с 0,5 mmol/l/h, повишаване на бикарбонатите в кръвта с 3,0 mmol/l/h, понижаване на кръвната захар с 3,0 mmol/l/h, поддържане на нормокалиемия – калий между 4,0 и 5,5 mmol/l**. Ако тези цели не могат да бъдат постигнати, то скоростта на перфузора трябва да бъде повишена. В отделенията, в които измерването на кетоните в кръвта не е възможно, ефектът от лечението може да се оценява по скоростта на повишаване на бикарбонатите. Това е валидно за първите 6 часа от лечението – след това изследването им не отразява реалното състояние на организма поради влиянието на големите количества хлорни аниони, влети с 0,9% физиологичен разтвор, които понижават нивата им. В част от случаите и кръвната захар не може да служи като ориентир поради сравнително нормалните си стойности.

Таблица 2. Приблизителни инсулинови нужди според теглото на пациента

Тегло в kg	Единици бърз инсулин за час (U/h)
60-69	6
70-79	7
80-89	8
90-99	9
100-109	10
110-119	11
120-130	12
130-139	13
140-150	14
>150	15 (максимална скорост)

*В момента във Великобритания тече проучване, търсещо предимство в изчисляването на скоростта на перфузора според теглото на пациента пред прилагането на една фиксирана скорост от 6 E на час. Засега се препоръчва изчисляването на kg тегло

Интравенозно приложение на глюкоза

Прилагането на постоянна венозна инфузия с инсулин с фиксирана скорост на перфузора позволява по-бързо преодоляване на кетонемията. При спадане на кръвната захар $< 14 \text{ mmol/L}$ се включва 10% глюкозен разтвор със скорост 125 ml/h , без да се променя скоростта на инсулиновата инфузия. Вливанията с 0,9% физиологичен разтвор също трябва да продължат. Така, рядко се налага използването на най-малко два периферни венозни пътя. Вливанията с глюкозни разтвори продължават, докато пациентът започне да се храни и да приема нормално течности.

Проследяване на ефекта от лечението

През първите 6 часа от лечението кръвната захар и кетоните в кръвта се изследват на всеки час, серумният калий и бикарбонатите – на 2 часа. След 6-ия час бикарбонатите не са меродавен показател за проследяване на ефекта от лечението. Не се разчита и на кетоните в урината – те все още ще бъдат налични след овладяване на кетоацидозата.

Рискови групи пациенти, които изискват възможно най-бързо ангажиране на специалисти в лечението и внимателно дозиране на количеството влети течности, са: хора в старческа възраст, бременни жени, млади хора на възраст между 18 и 25 год. (опасност от мозъчен оток), пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност, пациенти с други сериозни придружаващи заболявания.

В рамките на един работен ден от хоспитализацията на пациента с ДКА, той трябва да бъде консултиран със специалист, който да изясни ускоряващите фактори, довели до усложнението, и да проведе обучение за ранно разпознаване на предупредителните симптоми. **Обучението** включва: идентифициране на причините, които провокират ДКА – инфекции, пропуснати инсулинови приложения и други; преглед на дневника за самоконтрол на диабетика и при необходимост припомняне на часовете, в които измерването на кръвната захар е най-информативно; проверка на това дали пациентът владее техниката на правилното инжектиране на инсулина (работа с инсулиновата писалка, инжекционни места); дали инсулинът, който пациентът си прилага, не е с променени органолептични свойства поради неправилно съхранение или изтекъл срок на годност; даване на писмени указания за поведение при интеркурентна инфекция с цел превенция на ДКА в бъдеще; в отделни случаи препоръчване на уред за измерване на кетоните в кръвта в домашни условия.

Разяснителни бележки и коментар върху някои противоречия

Кръвногазов анализ – рН от венозна кръв

Доказателствата от последните няколко години показват, че разликите в рН на артериалната и венозната кръв са в интервала 0,02-0,15 рН единици, а тези между бикарбонатите – 1,88 mmol/L. Тези разлики не могат да дадат отражение нито върху поставянето на правилната диагноза, нито върху проследяването на ефекта от лечението на ДКА.

Кетонемия – резултат до леглото на пациента

Използването на уреди за измерване на нивото на 3-бета-хидроксibuтират в кръвта е уместно от патофизиологична, клинична и терапевтична гледна точка. Дори и точността на измерването да намалява при много силно изразена кетонемия, стойностите са достатъчно високи, за да послужат като ориентир при поставяне на диагнозата ДКА и като маркер за проследяване на ефекта от лечението ѝ. Това е стандарт за добра практика в болниците във Великобритания.

Колоидни срещу кристалоидни разтвори

Съществуват консенсуси и обзорни статии, в които прилагането на колоидни разтвори се свързва с повишена смъртност. Препоръчва се те да се избягват, когато е възможно. Предварително смесеният с калиев хлорид 0,9% физиологичен разтвор е най-подходящ и е широко достъпен.

Продължаване на базалния човешки инсулин или инсулинов аналог

Още от началото на лечението на ДКА подкожните приложения на обичайно използвания от пациента бавнодействащ инсулинов аналог (Levemir[®], Lantus[®], отскоро и Tresiba[®]), или базален човешки инсулин, се продължават. Това спомага за предотвратяването на ново повишаване на кръвната захар след изключване на перфузора, но не отменя нуждата от **прилагане на подкожен бързодействащ инсулин** преди спирането на венозния. Първото приложение на подкожен бърз инсулин във връзка с храненето се последва от **спиране на перфузора след 30-60 min**. Ако пациентът е бил на инсулинова микстура два пъти дневно, преминаването към подкожен инсулин трябва да стане сутрин преди закуска или вечер преди вечеря. Правилото за изключване на перфузора 30-60 min по-късно е в сила и тук. При пациенти с новооткрит за-

харен диабет не се препоръчва преминаването към подкожен инсулин да става вечер с вечерята.

Начална (болус) доза бърз инсулин (0,1 U/kg тегло мускулно) се прилага само ако венозната инфузия на инсулин е отсрочена във времето (например поради организационни/технически причини).

Интравенозно прилагане на бикарбонати и фосфати

Адекватното лечение с вливане на течности и инсулин довежда до преодоляване на ацидозата при ДКА. Не се препоръчва прилагането на разтвор на натриев бикарбонат.

Що се отнася до фосфатите, техният дефицит при ДКА възлиза на 1 mmol/kg тегло, но венозното им заместване е показано само при симптоми на мускулна слабост, обхващаща скелетната и дихателната мускулатура.

Сериозни усложнения, свързани с ДКА и нейното лечение

Хипокалиемията и хиперкалиемията са потенциално животозастрашаващи състояния, явяващи се в хода на лечението на ДКА. Тежката дехидратация при ДКА предразполага към развитие на преренална остра бъбречна недостатъчност. Затова и препоръките са в началото на рехидратацията да не се прилага калиев хлорид, както и при трайно високо нормален серумен калий над 5,5 mmol/L. Серумният калий може да е нормален или дори повишен в резултат на излизането му от клетките в екстрацелуларното пространство, както това става при ацидоза, но общото количество на калия в организма е ниско. То почти винаги спада при приложение на инсулин. Затова при серумен калий < 5,5 mmol/L се включва i.v. предварително смесена банка 0,9% физиологичен разтвор с 40 mmol/L калиев хлорид или две банки физиологичен разтвор с по една ампула калиев хлорид във всяка (вж. в текста алгоритъм за поведение при ДКА).

Честа грешка е пациентът да изпадне в **хипогликемия** след преодоляване на кетонемията. В резултат на отделянето на контраинсуларни хормони може да последва ново активиране на кетогенезата. Това не само удължава болничния престой, а и значително повишава риска от сърдечна аритмия, мозъчен инсулт или смърт. Затова щом кръвната захар спадне < 14 mmol/L, се прилага 10% глюкозен разтвор i.v. със скорост 125 ml/h (допълнително към изчисленото количество вливания). За да се избегнат всички тези рискове, в момента на преодоляване на кетонемията (кетони в

кръвта < 0,6 mmol/L или HCO₃⁻ > 15,0 mmol/L, т.нар. овладяване на ДКА) е уместно да се премине към вариабилна скорост на интравенозна инфузия на инсулина според кръвната захар (табл. 3).

Таблица 3. Променлива скорост на интравенозна инфузия на инсулина според кръвната захар

Кръвна захар в mmol/L	Инсулин в единици/час (U)
> 14	6
12,1-14	4
10,1-12	3
7,1-10	2
4-7	1
< 4	0,5

Други две сериозни усложнения са **мозъчният и белодробният оток**. Патогенезата на мозъчния оток не е изяснена, нито защо обикновено настъпва в първите часове от лечението на пациента. Предполага се, че на фона на предшестваща мозъчна хипоперфузия (поради дехидратацията) възможно обяснение е бързото възстановяване на нормоволемията. Честотата на това усложнение е изненадващо висока при деца и юноши със захарен диабет – 70-80% от смъртните изходи в тази възрастова група се дължат на него. По-тежката кетонемия при тези пациенти може би има пряко отношение. Белодробният оток също настъпва през първите няколко часа и подобно на мозъчния оток, неправилно се счита, че е предизвикан ятрогенно. Механизмът на възникването му всъщност е неясен.

Определяне на тежестта на ДКА

При наличие на един или повече от посочените критерии се касае за тежка ДКА, налагаща лечение в болница с 2-ро ниво на компетентност:

- Кетони в кръвта > 6,0 mmol/L;
- Бикарбонати (HCO₃⁻) < 5,0 mmol/L;
- рН < 7,0 (венозна или артериална кръв);
- Хипокалиемия при приемането (серумен калий < 3,5 mmol/L);
- Съзнание под 12 точки по GCS (Глазгоу кома скала);

- Кислородна сатурация на атмосферен въздух < 92% (ако се предположи, че изходната респираторната функция е нормална);
- САН < 90 mm Hg (тежка дехидратация);
- Пулсова честота >100 или < 60 уд./min;
- Анионна дупка над 16 [**Anion Gap = (Na⁺ + K⁺) – (Cl⁻ + HCO₃⁻)**].

Тежкото състояние може да се дължи и на друга подлежаща причина. Може да е необходима намесата на хирургичен екип. При трудно контактни пациенти да се постави назогастрална сонда (опасност от аспирация на стомашно съдържимо).

Алгоритъм за поведение при пациенти с ДКА през първите часове от хоспитализацията

При систолно артериално налягане (САН) < 90 mm Hg:

- Влейте 1 l 0,9% NaCl р-р за 15 min. Повторете същото, ако САН е < 90 mm Hg след вливането. Изяснете причината – септичен шок, обострена сърдечна недостатъчност или др. Не прилагайте колоидни обемозаместващи разтвори (плазмени експандери)! Избягвайте добавянето на калиев хлорид в началото на рехидратацията.

При САН > 90 mm Hg (поведението зависи от възрастта, състоянието и коморбидностите на пациента и от клиничната преценка на лекаря):

- Влейте 1 l 0,9% NaCl с калиев хлорид* през първите 2 h;
- Влейте 1 l 0,9% NaCl с калиев хлорид* през следващите 2 h;
- Влейте 1 l 0,9% NaCl с калиев хлорид* през следващите 4 h.

През следващите 10 часа се вливат още 2 l 0,9% NaCl с калиев хлорид*.

*

Ниво на серумния калий (mmol/L)	Да се приложи калиев хлорид i.v.
> 5,5 mmol/L	Не се прилага
3,5-5,5 mmol/L	По 1 ампула KCl във всяка банка 0,9% NaCl 500 ml (общо 40 mmol/L)
< 3,5 mmol/L	Необходимо е експертно мнение, участие на болничната аптека и преместване на пациента в болница с 2-ро ниво на компетентност

При липса на диуреза през първите 60 min, поставете уринарен катетър (цели се скорост на отделяне на урина > 0,5 ml/kg/h). Повторно да се снесе кардиологичен статус на 12-ия час от вливанията.

След като е започната рехидратацията, започнете венозна инфузия на бързодействащ човешки инсулин с фиксирана скорост, изчислена по формулата 0,1 единица инсулин на kg тегло на час. При бременност се ползва настоящото тегло на пациентката.

Обмислете включването на нискомолекулен хепарин при високорисковите пациенти (при липса на противопоказания) и антибиотик при клинични показания (при ДКА левкоцитозата не е надежден показател за възпаление).

М. Ванкова