

# НОВІ МОЖЛИВОСТІ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ДІАБЕТИЧНОГО КЕТОАЦИДОЗУ

I. П. Шлапак, О. А. Галушко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

**Резюме.** В статті аналізуються механізми розвитку та клінічні прояви діабетичного кетоацидозу, представлено програму інфузійної терапії. Обговорюються перспективи застосування нових інфузійних засобів на основі ксилітолу в лікуванні цього стану.

**Ключові слова:** кетоацидоз, інфузійна терапія, ксилітол.

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

I. П. Шлапак, А. А. Галушко

**Резюме.** В статье анализируются механизмы развития и клинические проявления диабетического кетоацидоза, представлено программу инфузионной терапии. Обсуждаются перспективы применения новых инфузионных препаратов на основе ксилитола в лечении этого состояния.

**Ключевые слова:** кетоацидоз, инфузионная терапия, ксилитол.

## NEW POSSIBILITIES OF INFUSION THERAPY AT DIABETIC KETOACIDOSIS

I. P. Shlapak, O. A. Galushko

**Summary.** The article analyzes the mechanisms of development and clinical manifestations of diabetic ketoacidosis, presented a program of infusion therapy. We discuss the prospects of the new infusion of xylitol based in treating this condition.

**Keywords:** ketoacidosis, infusion therapy, xylitol.

Адреса для листування:

Галушко Олександр Анатолійович,  
07300, Україна, Київська обл., м. Вишгород, а/с 154

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) — стан вираженої декомпенсації цукрового діабету (ЦД), обумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу.

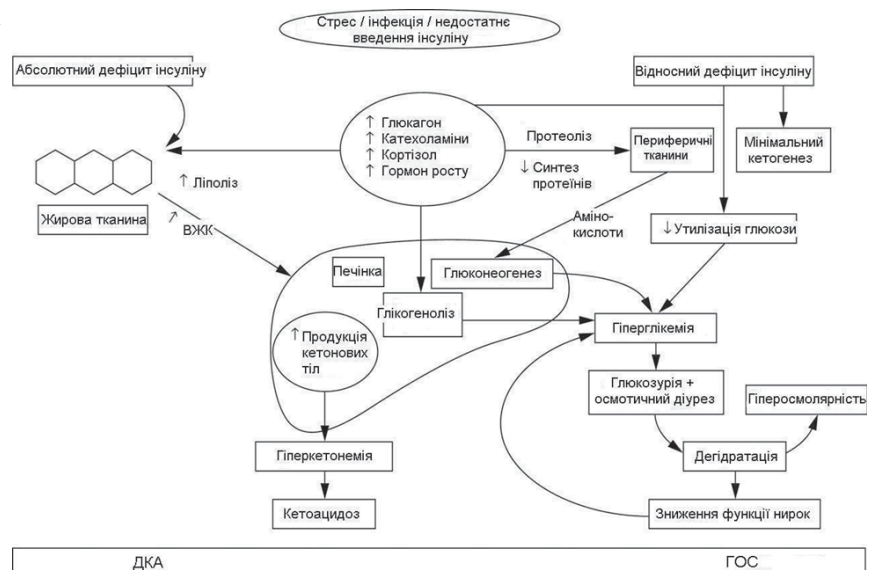
Клінічні прояви діабетичного кетоацидозу вперше описав Дрешфельд у 1886 р. У ті часи і аж до початку застосування інсуліну в 1922 р. смертність від цього ускладнення наближалась до 100 %. Широке впровадження в практику інсулінотерапії знизило смертність до 30 %, а з удосконаленням методів лікування, зокрема інфузійної терапії, відбулось подальше її зниження. Сьогодні рівень летальності пацієнтів з ДКА залишається все ще високим (близько 5 % в спеціалізованих центрах), а пацієнтів з гіперосмолярними станами (ГОС) ще вищим — близько 20 % [9]. Прогноз перебігу захворювання значно погіршується з віком, при коматозних станах пацієнтів та при гіпотензії.

**Патогенез.** В узагальненому вигляді основні ланки патогенезу діабетичної декомпенсації (кетоацидотичної та гіперосмолярної ком) показані на малюнку 1.

В генезі ДКА інсуліно-ва недостатність призвод-

ить до суттєвого збільшення в крові концентрації глюкагону (гормону — антагоніста інсуліну). Внаслідок цього різко посилюються процеси, які стимулюються глюкагоном: глікогеноліз та ліполіз. В результаті збільшується продукція глюкози. В той же час утилізація глюкози печінкою, м'язами та жировою тканиною за відсутності інсуліну різко знижується. Наслідком цих процесів стає виражена гіперглікемія.

Посилення розпаду ліпідів (ліполіз), призводить до різкого підвищення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) в крові, які починають включатися в кетогенез. При інсуліновій недостатності 80 % енергії організм отримує шляхом



Малюнок 1. Схема патогенезу гострої декомпенсації обміну речовин при цукровому діабеті (за P. English et al., 2004).

окислення жирних кислот, що призводить до накопичення побічних продуктів їхнього розпаду — «кетонів тіл» (ацетону, ацетооцтової та  $\beta$ -оксимасляної кислот). Порушується кислотно-лужна рівновага — виникає *метаболический ацидоз (кетоацидоз)*.

Коли глікемія перевищує «нирковий поріг», глюкоза починає виділятися з сечею і за законами осмосу виводиться з організму велику кількість рідини (поліурія). Осмотичний діурез приводить до небезпечної для життя дегідратації. Втрата води може скласти близько 10—15 % маси тіла або 20—25 % загальної кількості води в організмі. Паралельно відбуваються втрати електролітів, насамперед калію (до 500 ммоль). Гіпокаліємія — один з важливих компонентів метаболічних порушень при діабетичному кетоацидозі.

Таким чином, діабетичний кетоацидоз можна розглядати як взаємопов'язаний розвиток: гіперглікемії, гіперкетонемії, метаболічного ацидозу, дегідратації, дисбалансу електролітів. Вказані розлади визначають клініку ДКА та напрямки його лікування.

**Клініка.** Дегідратація є найбільш типовим і виразним порушенням при ДКА. Шкіра суха, тургор її знижений. Спрага є найчастішою скаргою пацієнтів з кетоацидозом і віддзеркалює внутрішньоклітинний дефіцит води. Значна дегідратація (понад 10 % маси тіла) може проявитись ознаками гіповолемії з можливою артеріальною гіпотензією.

Ацидоз обумовлює розвиток одного з класичних симптомів діабетичного кетоацидозу — дихання Куссмауля (прискорене і глибоке) як намагання організму компенсувати метаболічний ацидоз. З'являється запах гниючих яблук в повітрі, яке видихає хворий. Цей запах дає ацетон, інші кетокислоти запаху не мають [8].

Частими проявами діабетичного кетоацидозу є: нудота, блювання і біль в животі. При ЦД блювання є небезпечним. По-перше, збільшення епізодів блювання свідчить про наростання кетоацидозу, по-друге, блювання посилює дегідратацію та електролітний дисбаланс.

Прогресування ДКА супроводжується порушеннями психомоційного статусу. Хворий стає апатичним, сонливим. Однак повна втрата свідомості спостерігається не часто — менш ніж в 10 % випадків.

Рівень глікемії при ДКА може мати варіації від помірного підвищення до значної гіперглікемії. Підвищення глікемії понад 30 ммоль/л, зазвичай асоціюють з тяжким перебігом ДКА.

Зміни кислотно-лужного стану також можуть бути різного ступеня. Значення рН як інтегрального показника КЛС можуть коливатися від субнормальних до значень, менших 7,0. Рівень бікарбонатів знижений, зазвичай, розвивається суттєва гіпокапнія внаслідок респіраторної компенсації (дихання Куссмауля) метаболічного ацидозу.

Кетонемія та кетонурія — основні критерії для встановлення наявності кетоацидозу. Рівень кето-

немії підвищується і може сягати 3 ммоль/л (нормальне значення 0,08—0,43 ммоль/л). В більшості лікарень України є доступним напівкількісний тест на виявлення кетонурії. При розгорнутій клінічній картині ДКА виявляють кетонурію 3—4 «+».

При ЦД існує декілька причин порушень водно-електролітного балансу. Основні з них наступні: осмотичний діурез з втратою води та електролітів (Na, K, Ca, Mg, Cl, PO<sub>4</sub>); використання сечогінних; лихоманка, пронос; нудота, блювання; нестача інсуліну (інсулін стимулює реабсорбцію води та натрію в проксимальних каналах).

Всі ці причини сприяють тому, що загальний дефіцит води при ДКА може становити близько 100 мл на кг маси тіла і досягати 6—7 літрів. Крім рідини, при ДКА відзначаються великі втрати електролітів. Так, дефіцит натрію складає 7—10 ммоль/л, калію, хлору та фосфатів — по 3—5 ммоль/л [10].

Початкова концентрація калію сироватки може бути підвищеною або нормальною через позаклітинне переміщення калію, викликане нестачею інсуліну, гіпертонічністю та ацидемією, не зважаючи на великий загальний дефіцит калію (гіпокаліємію), обумовлений патологічними втратами калію при ДКА. Збільшення концентрації натрію вказує, як правило, на достатньо високий ступінь водного дефіциту.

**Терапія діабетичного кетоацидозу.** Терапія діабетичного кетоацидозу повинна бути патогенетично обґрунтованою і адекватною. Основні напрямки лікувальної тактики включають:

- регідратацію (інфузійну терапію);
- інсулінотерапію;
- парціальну корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня;
- компенсацію втрат калію;
- препарати антикетогенної дії (глюкоза з інсуліном, ксиліт);
- діагностика і усунення причин метаболічної кризи.

**Інфузійна терапія.** Для адекватної регідратаційної терапії та відновлення втрат електролітів і рідини, потрібно дотримуватись наступних правил інфузійної терапії:

- Розпочинається енергійно і в перші години проводиться в високому темпі (таблиця). У хворих з артеріальною гіпотензією проведення інфузії для стабілізації гемодинаміки є головною метою перших годин лікування.
- Лікування починають з введення сольових розчинів (наприклад, ізотонічного розчину натрію хлориду).
- Для попередження розвитку ускладнень, інфузійну терапію сольовими розчинами слід доповнювати введенням колоїдних та багатокомпонентних розчинів, які здатні утримуватись в судинному руслі та підтримувати онкотичний тиск і рН крові [5].

Таблиця  
Рекомендовані об'єми стартової інфузійної терапії при гіперглікемічних кризах (N. Chaithongdi et al, 2011)

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

Інфузійна терапія повинна бути індивідуалізована у відповідності до ступеня дегідратації пацієнта, ментального статусу та наявних супутніх захворювань, таких як серцева недостатність.

Обираючи засіб для інфузійної терапії слід пам'ятати, що:

- енергійне переливання великої кількості кристалолідів пов'язано з небезпекою розвитку набряку мозку чи легень,
- розчин альбуміну використовувати недоцільно через його здатність до глюкозування в умовах підвищеного рівня глюкози в крові,
- Інші плазмозамінники — похідні декстранів (Реополіглюкін) та полівінілпіролідону (Неогемодез) — в ході свого метаболізму розщеплюються до глюкози. Їх застосування у великих об'ємах може спровокувати у хворих тяжку гіперглікемію [4].
- Натрію гідрокарбонат в щоденній практиці не застосовується, оскільки він не тільки не сприяє виведенню хворих зі стану кетоацидозу, але й сприяє утворенню кетонових тіл.

Отже, оптимальний засіб для лікування декомпенсації ЦД повинен мати гемодинамічні властивості (сприяти зменшенню гіповолемії) та коригувати метаболічний ацидоз, мати антикетогенну дію та не підвищувати рівень глікемії, і, до того ж, не бути похідним полівінілпіролідону чи декстрану.

Останнім часом заслужений авторитет при лікуванні хворих на ДКА здобув вітчизняний препарат Ксилат, фармакологічні властивості якого відповідають більшості перелічених вимог. Ксилат — це комплексний поліфункціональний інфузійний препарат. Завдяки своєму складу, він відноситься до багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів і, таким чином, володіє гемодинамічними, протишоковими властивостями та сприяє *регідрації* організму при декомпенсації ЦД.

Основними діючими речовинами препарату є ксиліт та натрію ацетат.

Ксиліт — це п'ятиатомний спирт, який при парентеральному введенні швидко включається в загальний метаболізм та пентозофосфатний цикл метаболізму. Вважається, що ксиліту властива більша антикетогенна дія, ніж у глюкози. Зменшуючи рівень кетонемії, ксиліт сприяє корекції ацидозу та відновленню нормальних показників кислотно-лужного балансу. Велику роль в досягненні цієї мети відіграє і другий компонент Ксилату — натрію ацетат.

Натрію ацетат відноситься до залужнюючих засобів уповільненої дії. Він викликає накопичення основ за рахунок метаболізму препарату та показаний у тих видах метаболічного ацидозу, при яких накопичення надлишку  $H^+$  відбувається повільно (наприклад, при метаболічному ацидозі). При використанні натрію ацетату, на відміну від розчину натрію гідрокарбонату, корекція метаболічного ацидозу відбувається повільніше і не викликає різких коливань рН. Ацетат натрію повністю метаболізується на протязі 1,5–2 год і не викликає явищ внутрішньоклітинного інтерстиціального набряку головного мозку.

Ксилат є комплексним полііонним препаратом. Він містить основні катіони ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) та аніон  $Cl^-$ . Концентрація іонів в розчині близька до фізіологічної. Переливання Ксилату в комплексі з багатокомпонентними розчинами електролітів (Рінгера, Три соль, Ацесоль, тощо) сприяє корекції електролітних порушень у хворих на ДКА та відновленню електролітного балансу [7].

Не зважаючи на унікальні терапевтичні властивості, препарат має й певні обмеження при використанні. Завдяки своєму складу, Ксилат відноситься до групи багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів і тому протипоказаний при гіперосмолярній комі [2]. Його не застосовують при значній серцево-судинній декомпенсації, крововиливі у мозок, тромбоемболії.

Згідно деяких повідомлень, при застосуванні препаратів, що містять ксиліт, можливий розвиток церебро-ренального оксалозу, вираженість якого була дозо-залежною: неважкий або помірний оксалоз був виявлений у випадках, коли доза інфузованого ксилітолу становила менше 100 грам, при переливанні ж високих доз ксилітолу (більше 500 грамів) виявляли тяжкий оксалоз [12]. Відомо, що 100 грам ксиліту — це 2000 мл розчину препарату Ксилат. Отже, щоб уникати розвитку церебро-ренального оксалозу достатньо просто не перевищувати цієї максимальної дози. А як показує досвід, в повсякденній практиці для досягнення позитивних результатів достатньо використовувати значно менші дози препарату — 5–7 мл/кг (350–600 мл) на добу.

Корекція метаболічного ацидозу. Слід пам'ятати, що діабетичний ацидоз розвивається через посилене надходження кетонових тіл внаслідок інсулінової недостатності. Тому етіологічним лікуванням даного виду ацидозу є замісна інсулінотерапія, яка в більшості випадків допомагає його усунути [6]. Корекція ацидозу бікарбонатом натрію, яка дуже широко використовувалась раніше, пов'язана з високим ризиком ускладнень. Зокрема, введення бікарбонату натрію:

- посилює властиву ДКА гіпокаліємію,
- порушує дисоціацію оксигемоглобіну,
- посилює внутрішньоклітинний ацидоз та ацидоз спинномозкової рідини (що може приводити до набряку мозку).

Нині рекомендації щодо використання бікарбонату натрію при ДКА обмежені необхідністю парціальної корекції метаболічного ацидозу тяжкого ступеня, коли рН крові менше 7,0. Якщо немає можливості визначити показники КЛС, при наявності гіперпное можливе використання бікарбонату натрію в дозі 1 ммоль/кг маси тіла одноразово [5].

**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» [6].

При визначенні режиму інсулінотерапії слід дотримуватись кількох рекомендацій:

- Стартовий болус: 0,15 од/кг (близько 10 од) внутрішньовенно
- Потім потрібно налагодити постійну інфузію з початковою швидкістю 4—5 од/год (0,05—0,1 од/кг/год). Якщо рівень глікемії за перші 3 год не знизився на 30 % від початкового рівня (по 10 % за годину), то стартову дозу збільшують удвічі. При зменшенні глікемії до 16,7 ммоль/л швидкість введення зменшують до 2—4 од/год.
- По досягненні 14 ммоль/л в програму інфузійної терапії додають розчини 5 % глюкози з адекватною кількістю інсуліну [1].

Важливість додавання глюкози до програми інфузійної терапії ДКА базується на деяких на-

ступних аргументах. Біохімічною основою зростання вмісту кетонів в умовах патології є зменшення ступеню утилізації ацетил-КоА в циклі трикарбоних кислот (ЦТК) внаслідок порушень вуглеводного обміну (див. мал. 2).

В нормальних умовах входження ацетил-КоА в ЦТК залежить від наявності в клітині достатньої кількості оксалоацетату, необхідного для утворення цитрату. У свою чергу, утворення оксалоацетату, необхідного для нормального функціонування ЦТК, залежить від кількості пірувату, основним постачальником якого є гліколітичне розщеплення глюкози.

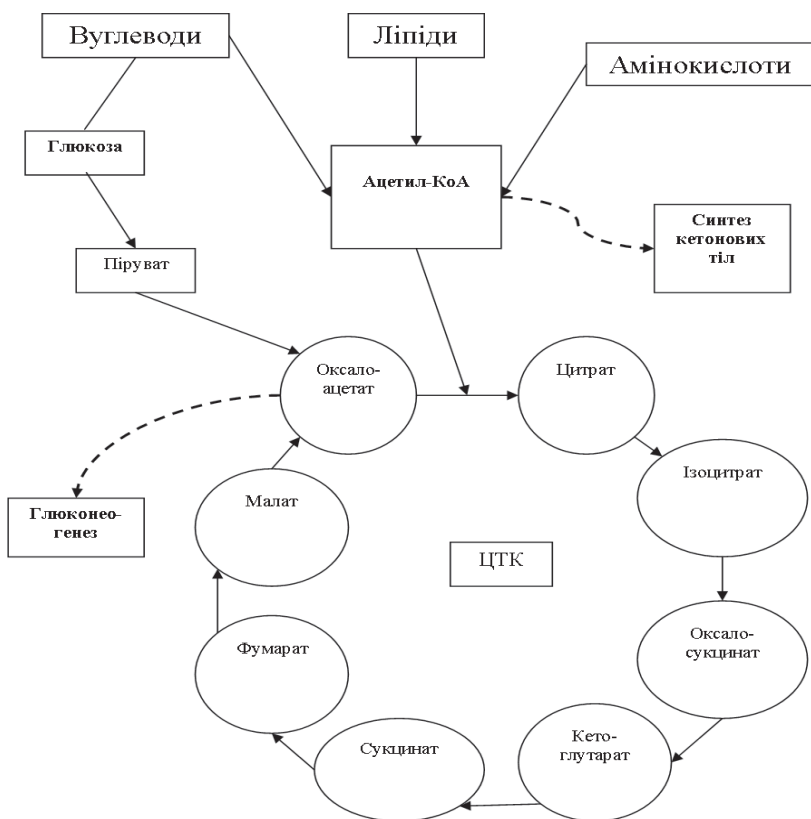
В умовах зменшеного надходження в клітину глюкози (при ЦД) оксалоацетат спрямовується на шлях глюконеогенезу (на малюнку відображено пунктирною стрілкою) і стає недосяжним для взаємодії з ацетил-КоА в цитратсинтезній реакції. У зазначених метаболічних умовах ацетил-КоА значною мірою використовується для синтезу кетонів тіл (пунктирна стрілка). Сприяє накопиченню в клітинах ацетил-КоА також його підвищене утворення при β-окисленні жирних кислот за рахунок стимуляції в умовах глюкозного голодування ліполізу в жировій тканині [3].

Подібні механізми відбуваються і при абсолютному дефіциті глюкози (голодуванні, порушеннях всмоктування глюкози в кишковикі та ін.). Ось чому виражена кетонемія може спостерігатися і при невисоких рівнях глікемії і навіть при зниженні вмісту глюкози в крові («кетоацидоз голодуючих», «алкогольний кетоацидоз»).

Введення в організм глюкози з інсуліном підвищує внутрішньоклітинний рівень моноцукру та нормалізує гліколіз, що призводить до активізації утилізації ацетил-КоА в циклі трикарбоних кислот і зменшення утворення кетонів тіл.

Слід також пам'ятати, що додавання глюкози до програми інфузійної терапії ДКА дозволяє продовжити введення інсуліну, який справедливо вважається наріжним каменем лікування хворих із декомпенсацією ЦД.

Враховуючи викладене, перспективним виглядає використання у цієї категорії пацієнтів нового комбінованого препарату Глюксил («Юрія-Фарм», Україна). Основними діючими речовинами Глюксилу є ксиліт, натрію ацетат та глюкоза. Зменшуючи рівень кетонемії, ксиліт сприяє корекції ацидозу та відновленню нормальних показників кис-



Малюнок 2. Особливості метаболізму глюкози при декомпенсації цукрового діабету



лотно-лужного балансу. Велику роль в досягненні цієї мети відіграє і другий компонент Глюксилу — натрію ацетат. Третьою діючою речовиною препарату є глюкоза (у вигляді 7,5 % розчину), патогенетичні та біохімічні механізми впливу якої були розглянуті вище.

Компенсація втрат калію є важливим компонентом в лікуванні діабетичного кетоацидозу. В процесі лікування внаслідок інтенсивного надходження/повернення калію у внутрішньоклітинний сектор швидко виникає гіпокаліємія, яка часто стає реальною загрозою ускладнень (появи аритмій). Тому бажано починати компенсацію втрат калію ще при нормокаліємії, можливо, через 2 год лікування.

Орієнтовне дозування калію хлориду залежить від рівня каліємії. Якщо рівень калію в сироватці < 3,5 ммоль/л, то на кожний літр ізотонічного розчину натрію хлориду додають по 40 ммоль калію хлориду. При рівні каліємії 3,5—4 ммоль/л — по 30 ммоль/л, а при 4—5 ммоль/л — по 20 ммоль/л калію хлориду [8].

Тут слід ще додати, що Ксилат та Глюксил є комплексними полііонними препаратами. Вони містять основні катіони ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) та аніони  $\text{Cl}^-$  й  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ . Концентрація іонів в названих розчинах близька до фізіологічної. Тому можна вважати, що переливання Ксилату та Глюксилу в одному терапевтичному комплексі з багатокомпонентними розчинами електролітів (Рінгера, Трисоль, Ацесоль, тощо) сприяє також корекції електролітних порушень у хворих на ДКА та відновленню електролітного балансу.

## ВИСНОВКИ

1. В комплексі адекватної, патогенетично обґрунтованої інфузійної терапії діабетичного кетоацидозу важливе місце посідає застосування розчинів антикетогенної дії, створених на основі ксилітолу.
2. У пацієнтів з декомпенсацією цукрового діабету (ДКА) застосування Ксилату та Глюксилу

дозволяє розірвати «замкнене коло» взаємного обтяження та позитивно впливати на різні ланки патологічного процесу — від усунення дегідратації до корекції метаболічного ацидозу та порушень електролітного обміну.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н., Великов Б. К., Шубина О. И. Сахарный диабет. Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 400 с.
2. Гуменюк Н. И., Киркилевский С. И. Инфузионная терапия. К.: Книга плюс, 2004. — 208 с.
3. Зильбер А. П. Медицина критических состояний: общие проблемы. «Этюды критической медицины», т. 1. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 1995. — 360 с.
4. Неймарк М. И., Калинин А. П. Анестезиологическое обеспечение операций у больных сахарным диабетом. //Анестезиология и реаниматология. — 2004. — № 1. — С. 68—71.
5. Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А. И.Трещинского, Ф. С.Глумчера. — К.: Вища школа, 2004. — 582 с.
6. Тронько Н. Д., Соколова Л. К., Рыбченко Ю. Б. Неотложные состояния в диабетологии: кетоацидотическая кома // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2008. — № 4. — С. 25—28.
7. Шлапак І. П., Галушко О. А. Використання нового комплексного препарату Ксилат в лікуванні хворих з ускладненим перебігом цукрового діабету / Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. — 2006. — вип. 15, кн. 1. — С. 106—112.
8. Шлапак І. П., Галушко О. А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. К.: Книга-плюс, 2010. — 160 с.
9. Chaithongdi N., Subauste J.S., Koch C.A., Geraci S.A. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. Review. Hormones. — 2011. — Vol. 10(4) . — P. 250—260.
10. Chiasson J.L., Aris-Jilwan N., Bйlanger R., Bertrand S., Beaugard H., Екої J.M., Fournier H., Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic hyperosmolar state. CMAJ . — 2003 Apr 1 . — Vol. 168(7) . — P. 859—66.
11. English P., Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Postgrad Med J . — 2004 May . — Vol. 80(943) . — P. 253—61.
12. Mori S., Beppu T. Secondary renal oxalosis. A statistical analysis of its possible causes. Acta Pathol Jpn . — 1983 Jul . — Vol. 33(4) . — P. 661—9.