

Основные подходы к терапии нарушений КОС крови при диабетическом кетоацидозе

А.В. Бутров, В.А. Мороз, Э.В. Пожидаев

Российский университет дружбы народов,
Москва

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и концентрации кетоновых тел в крови, появлением их в моче. ДКА занимает первое место по распространённости среди острых осложнений эндокринных болезней. Риск развития кетоацидоза определяется своевременностью диагностики сахарного диабета (СД) и качеством его лечения. Смертность при тяжёлом ДКА достигает 6–14 %, а у детей с инсулинозависимым СД это самая частая причина смерти [1, 3, 6, 8].

Причина острой диабетической декомпенсации обмена веществ – это абсолютная (при СД 1 типа) или выраженная относительная (при СД 2 типа) инсулиновая недостаточность. У больных с впервые выявленным инсулинозависимым СД частичный или полный дефицит эндогенного инсулина вызван гибелью бета-клеток. У больных, получающих инъекции инсулина, причинами диабетического кетоацидоза могут быть: неправильное лечение (назначение слишком малых доз инсулина), нарушение режима инсулинотерапии или резкое возрастание потребности в инсулине [3, 4].

Причинами повышения потребности в инсулине у больных инсулинозависимым СД являются: гнойная инфекция различной этиологии; сопутствующие эндокринные нарушения; инфаркт миокарда; инсульт; травмы; хирургические вмешательства; медикаментозная терапия: глюкокортикоиды, эстрогены; беременность; стрессы, особенно у подростков. Во всех этих случаях увеличение потребности в инсулине обусловлено усиленной секрецией гормонов: адреналина, кортизола, глюкагона и СТГ, а также резистентностью тканей к инсулину. У четверти больных причину ДКА установить не удаётся [8, 9].

Недостаточность инсулина практически сразу ведёт к значительному увеличению выброса глюкозы печенью: прекращается торможение гликогенолиза и глюконеогенеза (рис. 1). Потребление глюкозы двумя основными инсулиночувствительными тканями – скелетными мышцами и жировой тканью – заметно снижается. Вследствие гиперпродукции глюкозы печенью и её недостаточной периферической утилизации возникает гипергликемия.

Отсутствие инсулина вызывает не только гипергликемию, но и ускоряет темпы липолиза. Избыток свободных жирных кислот (СЖК) поступает в печень, где происходит кетогенез. При дефиците инсулина глюкагон повышает способность печени к кетогенезу. В результате 80 % энергии организм получает путём окисления СЖК, что приводит к накоплению побочных продуктов их распада, слабых

органических кислот – кетоновых тел. Скорость их образования намного превышает скорость их утилизации и почечной экскреции, вследствие чего концентрация кетоновых тел в крови увеличивается. Нарастание кетонемии постепенно истощает буферные механизмы поддержания pH крови и приводит к дефициту оснований, pH снижается > 7,3. Если дефицит инсулина не корректируется, нерегулируемый глюконеогенез и кетогенез приводят к развитию ДКА. При отсутствии адекватного лечения состояние больного прогрессивно ухудшается и развивается кетоацидотическая кома [4, 5, 12].

Таким образом, в основе патогенеза ДКА лежат вызванные дефицитом инсулина серьёзные метаболические нарушения, приводящие к метаболическому ацидозу, повышению осмолярности плазмы, внутриклеточной дегидратации, общему обезвоживанию с потерей электролитов и развитием гиповолемии [5].

Вода. При ДКА происходит значительное расстройство водного баланса. Воду больные диабетом теряют в основном с мочой, хотя перспирация через лёгкие у них также повышена (до 1,0–1,5 л). Когда уровень глюкозы в крови превышает почечный порог (около 1,8–2,0 мг/мл), развивается глюкозурия и осмотический диурез, ведущий к потере жидкости (до 10–15 % массы тела), больших количеств электролитов (натрия, калия, фосфата и других), а также к гиповолемии. По мере нарастания гиповолемии нарушается микроциркуляция в жизненно важных органах и тканях: почках, миокарде, головном мозге. Это, в свою очередь, может вызвать развитие острой почечной недостаточности, инфаркта миокарда, нарушение сердечного ритма, церебральной гипоксии и т. п. [4, 5, 6].

Натрий. Потери натрия при ДКА весьма велики. Уровень натрия в плазме скорее говорит о степени разведения внеклеточной жидкости, чем о количестве самого натрия. Сочетание разведения внеклеточной жидкости с дегидратацией внутриклеточного пространства встречается только при ДКА и гиперосмолярной акетонемической диабетической коме. Уровень глюкозы повышается только во внеклеточной жидкости, т. к. в отсутствие инсулина глюкоза не может проникнуть в клетку. Это и поддерживает осмотический градиент, регулирующий выведение воды из внутриклеточного во внеклеточное пространство. В результате концентрация натрия и хлора уменьшается, как и концентрация большинства других компонентов растворённых во внеклеточной жидкости. Первоначальное содержание натрия в плазме тем ниже, чем выше концентрация глюкозы.

Калий. Уровень калия в значительной степени зависит от концентрации ионов водорода. Уровень калия тем выше, чем ниже pH и наоборот. При ле-

Рис. 1. Патогенез диабетического кетоацидоза [2]



ТрометаМОЛ® Н

Выбор профессионала в лечении нарушений кисотно-щелочного равновесия

УКРОТИ СТИХИЮ!

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

чении тяжёлого ДКА уровень калия в плазме снижается в связи с двумя основными причинами – повышением рН и восстановлением калия в клетках. Есть ещё несколько факторов, усугубляющих потерю калия. Одним из наиболее важных является общее повреждение тканей при тяжёлом ДКА. Концентрация калия в клетках в 20 раз выше таковой в плазме, поэтому разрушение клеток ведёт к выходу калия во внеклеточную жидкость и далее выведению его с мочой. Калий выходит из клеток и в связи с их дегидратацией.

Уровень **фосфата** в сыворотке может быть нормальным, но, как и в случае с калием, это не отражает реального дефицита фосфора. Этот дефицит всегда имеет место на фоне усиления катаболизма, поскольку фосфат переходит из внутриклеточного пространства во внеклеточное и теряется с мочой при осмотическом диурезе [5, 7, 9].

КОС. Быстрое нарастание концентрации кетоновых тел при ДКА обусловлено не только их усиленной продукцией, но и снижением их периферической утилизации и экскреции с мочой в связи с дегидратацией и олигурией, сменившей полиурию. Диссоциация кетоновых тел, которые являются слабыми кислотами, сопровождается эквимолярной продукцией ионов водорода. В условиях декомпенсации СД продукция кетоновых тел и, следовательно, образование ионов водорода превышают буферную ёмкость организма, что приводит к развитию тяжёлого метаболического ацидоза [5, 7].

Клиника. Развитие ДКА происходит постепенно, обычно в течение нескольких дней. Выделяют несколько стадий: стадия умеренного кетоацидоза; стадия декомпенсированного кетоацидоза; стадия кетоацидотической комы [3, 5].

Среди осложнений, возникающих на фоне терапии кетоацидоза, наибольшую опасность представляет отёк мозга, который в 70 % случаев заканчивается летально [3, 15]. Наиболее частой причиной возникновения отёка мозга является быстрое снижение осмолярности плазмы и уровня гликемии на фоне проводимой инфузионной терапии и введения инсулина. В случае применения гидрокарбоната натрия в целях коррекции ацидоза создаются дополнительные предпосылки для возникновения этого грозного осложнения [10, 16, 17, 18].

Общие принципы лечения ДКА

- Заместительная терапия инсулином короткого действия.
- Регидратация клеток и внеклеточного пространства.
- Нормализация показателей КОС крови и электролитов.
- Выявление и лечение других заболеваний и состояний, вызвавших ДКА.
- Симптоматическая терапия.

Для контроля за эффективностью проводимой терапии до начала лечения контролируют гликемию, КОС крови, уровень К, Na, лактата и кетоновых тел в крови, глюкозурию и кетонурию, АД, ЭКГ, уровень гемоглобина, гематокрит, частоту дыхания, пульс. В последующем необходимо каждый час контролировать гликемию, КОС крови, АД, ЭКГ, ЧД, пульс [3, 9, 12].

Инсулинотерапия

Заместительная инсулинотерапия – единственный вид этиологического лечения ДКА. Начинают сразу после постановки диагноза ДКА. При лечении используют инсулин только короткого действия. До нормализации КОС и снижения уровня гликемии ниже 14,0 ммоль/л инсулин вводят только внутривенно капельно или внутримышечно в прямую мышцу живота. Доза инсулина в первый час лече-

ния составляет 10 ЕД внутривенно или 20 ЕД внутримышечно. В последующем ежедневно вводят в среднем по 6 ЕД инсулина внутримышечно или внутривенно капельно. При достижении уровня гликемии 12–14 ммоль/л дозу вводимого инсулина уменьшают в 2 раза – до 3 ЕД ежедневно [3, 6].

Регидратация. Объём потерянной жидкости восполняется физиологическим (или гипотоническим при гиперосмолярности) и 5–10 % раствором глюкозы. В течение 1-го часа внутривенно капельно вводят 1 л 0,9 % раствора NaCl. При наличии гиперосмолярности физиологический раствор может быть заменён на гипотонический 0,45 % раствор NaCl. В этом случае введение жидкости производят менее интенсивно со скоростью 4–14 мл/кг час. Общее количество жидкости, перелитой в первые 12 часов регидратационной терапии, не должно превышать 10 % массы тела. Прекращение инфузионной терапии возможно лишь при полном восстановлении сознания, отсутствии тошноты, рвоты и возможности приёма жидкости больным *per os* [3, 12].

После снижения уровня гликемии ниже 14 ммоль/л физиологический раствор заменяют 5–10 % раствором глюкозы. Назначение глюкозы на данном этапе диктуется рядом причин, среди которых главная – поддержание необходимой осмолярности крови. Быстрое снижение уровня гликемии и концентрации прочих высокоосмолярных компонентов крови на фоне инфузионной терапии нередко становится причиной нежелательного быстрого снижения осмолярности плазмы, что приводит к развитию отёка головного мозга [3, 12].

Восстановление электролитного баланса. Обычно введение KCl начинают через 2 ч от начала инфузионной терапии. Однако если до начала лечения уже имеются ЭКГ или лабораторные признаки, подтверждающие гипокалиемию при обязательном отсутствии анурии, введение калия можно начинать сразу, так как введение жидкости и инсулина способствует быстрому снижению уровня калия в крови за счёт разведения его концентрации и нормализации транспорта калия в клетку. Доза раствора KCl, вводимого внутривенно, зависит от концентрации калия в плазме [3].

Как правило, больные не нуждаются в дополнительной коррекции гипофосфатемии. Вопрос о необходимости введения фосфата калия возникает лишь в том случае, если уровень фосфора в плазме снижается ниже 1 мг % [3, 6].

Восстановление КОС крови начинается буквально с первых минут лечения кетоацидоза, благодаря назначению жидкости и введению инсулина. Восстановление объёма жидкости запускает физиологические буферные системы, в частности, восстанавливается способность почек реабсорбировать бикарбонаты. Назначение инсулина подавляет кетогенез и тем самым снижает концентрацию водородных ионов в крови. Целесообразность применения бикарбоната для устранения ацидоза при ДКА противоречива [10, 11, 14, 16].

Впервые бикарбонат натрия был предложен Nowland и соавт. в 1916 г. для лечения диареи у детей и с тех пор используется для коррекции ацидоза различной этиологии. С другой стороны, надо учитывать следующее [4]:

1. При ДКА из-за потери фосфора снижается уровень 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, и в результате кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево. Ацидоз сдвигает кривую диссоциации вправо (эффект Бора), так что снабжение тканей кислородом не нарушается. Бикарбонат вновь сдвигает кривую диссоциации влево, и ткани получают меньше кислорода.

2. При введении бикарбоната калий поступает обратно в клетки, что может усилить гипокалиемию.

3. При правильном лечении (инфузионная терапия плюс инсулин) кетоновые тела превращаются в бикарбонат и введение дополнительного бикарбоната может вызвать алкалоз.

4. Растворы бикарбоната гиперосмолярны и могут увеличивать и без того высокую осмолярность плазмы.

5. Лечение бикарбонатом может вызвать и неврологические осложнения – от спутанности сознания до комы.

6. Не доказано, что применение бикарбоната ускоряет нормализацию метаболических показателей и делает лечение более успешным.

Однако в ряде случаев встает вопрос о необходимости назначения гидрокарбоната натрия с целью коррекции КОС. Применение бикарбоната оправдано в следующих случаях [7, 8, 15]:

- при угрожающей жизни гиперкалиемии;
- если диабетический кетоацидоз осложняется тяжёлым лактацидозом;
- если имеется тяжёлый ацидоз ($pH < 6,9$), особенно осложнённый шоком, который не поддается инфузионной терапии, направленной на

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Раствор для коррекции нарушений кислотно-щелочного состава (ацидозов).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение тяжелейших форм метаболического и дыхательного ацидозов. Лечение послеродовых ацидозов, трансфузионного ацидоза в результате длительной гемотрансфузии. Коррекция клеточного ацидоза при диабетической коме. При тяжёлых ожогах, для борьбы с шоком, при остановке сердца и кровообращения, в сердечно-сосудистой хирургии с использованием искусственного кровообращения, для терапии отёка головного мозга, при тяжёлых формах токсического отёка лёгких, при функциональной послеоперационной почечной недостаточности. При отравлениях барбитуратами, салицилатами и метиловым спиртом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозу устанавливают в зависимости от степени тяжести имеющегося ацидоза. Методом выбора является целенаправленная буферная терапия под контролем кислотно-щелочного состояния. Соответственно необходимому для вливания количеству Трометамола пропорцио-

Трометамол (Берлин Хеми АГ/Менарини Групп) Раствор для инфузий, фл. по 500 мл

нально рассчитанной отрицательной величине избытка основания (BE) и массе тела и, если не предписано иное, составляет:
мл Трометамола = BE (ммоль/л) × кг массы тела × 2 (коэффициент 2 получен в результате уменьшения буферной ёмкости после добавления 100 ммоль ацетата/л).

Слепое буферирование. Если технические условия для определения показателей кислотно-щелочного состояния крови отсутствуют, то при наличии клинических показаний можно провести слепое буферирование Трометамолом. Средняя доза для взрослых составляет, если не предписано иное, 5–10 мл Трометамола/кг массы тела/час, что соответствует 500 мл/час. Суточная доза составляет 1000–2000 мл.

Доза для новорожденных, младенцев и детей (учитывать противопоказания). 10–20 мл Трометамола/кг массы тела/сутки.

Способ и длительность применения. Только для внутривенного применения. Длительно капельное вливание в течение не менее одного часа.

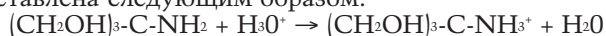
Разделы: Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Противопоказания, Особые указания, Побочные действия, Взаимодействие с другими средствами – см. в инструкции по применению.

повышение сердечного выброса.

В связи с очевидными ограничениями использования бикарбоната появилась необходимость в поиске оптимального средства для коррекции ацидоза. В 1962 г. G. Nahas [20] как альтернативу представил органический трис-буфер (ТНАМ, Трометамол), предназначенный для преодоления побочных эффектов бикарбоната.

Трометамол – органический amino-протонный акцептор, обладающий низкой токсичностью, который при парентеральном введении становится компонентом буферной системы организма и который используется как ощелачивающий агент в лечении метаболического ацидоза. Трометамол связывает не только фиксированные катионы и метаболические кислоты, но также и водородные ионы угольной кислоты, таким образом, увеличивая количество бикарбонатных анионов (HCO_3^-). Это, возможно, является основным механизмом повышения pH внутри клеток, поскольку трометамол проникает в клетку только в форме не связанной с ионами водорода.

Трометамол быстро восстанавливает pH и стабилизирует кислотно-основное состояние при ацидемии, вызванной накоплением метаболических кислот. Субстанция, являясь слабым основанием, после внутривенного введения, притягивает и соединяется с водородными ионами и их связанными кислотными анионами, а образовавшиеся соли – выделяются с мочой. Трометамол также может объединяться с лактатом, пируватом и другими метаболическими кислотами, с угольной кислотой. Реакция трометамол с кислотой представлена следующим образом:



При pH 7,4 приблизительно 70 % присутствующего в плазме трометамол, находится в ионизированной (протонированной) форме. Если pH снижается ($\text{pH} < 7,4$), ионизированная фракция препарата увеличивается. В отличие от ионизированной фракции трометамол, которая во время применения реагирует только с кислотой во внеклеточной жидкости, существенная часть трометамол (30 % при pH 7,4) не ионизирована и поэтому способна достигать равновесия в водной среде организма. Эта часть может проникать в клетки и нейтрализовать кислые ионы во внутриклеточной жидкости [19, 20, 21].

Трометамол действует как слабый осмотический диуретик, моча при этом приобретает щелочную реакцию, в ней много карбоната калия и гидрокарбоната.

Значение pK для трометамол при 37° составляет 7,8 (этот показатель обозначает pH, при котором раствор слабой кислоты или основания на 50 % ионизирован и отражает максимальную буферную ёмкость). Поскольку pK для трометамол довольно близок к физиологическому значению pH, его буферная ёмкость больше, чем у бикарбоната.

Коррекция ацидоза при диабетическом кетоацидозе с помощью трометамол связана и с усилением действия инсулина. При этом диабетический ацидоз устраняется более быстро с трометамолом, чем без его применения, требуется и меньшее количество инсулина. Гипогликемический эффект трометамол впервые был отмечен при изучении на здоровых добровольцах. Был изучен эффект трометамол на pH крови и на уровень глюкозы и в эксперименте на животных [20, 21].

Возможные побочные эффекты и их профилактика

Если трометамол поступает в клетки, калий выходит из клеток, что может привести к увеличе-

нию внеклеточного калия и, в определенный момент, возникновению калийуреза.

Трометамол увеличивает продукцию и действие инсулина, что ведёт к положительному эффекту при диабетическом ацидозе, но это влечёт за собой риск развития гипогликемии. Однако риск гипогликемии будет минимизирован при назначении трометамол вместе с 5 % раствором глюкозы.

Оба из вышеупомянутых побочных эффектов возникают, главным образом, в результате передозировки или слишком быстрой темпе инфузии. Следует также контролировать уровень сахара крови, электролитов и точно выполнять инструкцию дозировки. Дозировка трометамол рассчитывается согласно формуле: необходимый объём 3,66 % раствора трометамол (мл) = (BE) дефицит оснований (ммоль/л) × массу тела (кг). 25–50 % расчётной дозы должны вводиться внутривенно в течение 5–10 минут, через час следует повторить проверку КОС крови, чтобы при необходимости скорректировать первоначально рассчитанное количество трометамол. Темп инфузии: 5–10 мл/кг массы тела/час (или 500 мл/час), у детей 10–20 мл/кг массы тела/сутки [9, 21].

Таким образом, когда лечение ДКА щелочным буфером является показанным, трометамол может считаться наиболее заслуживающим внимания.

Литература

1. Вильям М. Кеттайл, Рональд А. Арки. Патология эндокринной системы. Пер. с англ. М.: 2007; 188–195.
2. Деметьева И.И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. М.: 2007; 161.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: 2003; 455.
4. Марино П.Л. Интенсивная терапия. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР, Медицина. 1998; 639.
5. Сумин С.А. Неотложные состояния. 6-е издание. М.: 2006; 420–442.
6. Лукьянчиков В.С., Зефирова Г.С., Королевская Л.И. Неотложные состояния эндокринно-метаболической природы. М.: СИП РИА. 2003; 340.
7. Рут Г. Кислотно-щелочное состояние и электролитный баланс. М.: Медицина, 1978; 120.
8. Lin SF, Lin JD, Huang YY. Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago // Chang Gung Med J. Jan. 2005; 28: 1: 24–30.
9. Osama Hamdy. Diabetic Ketoacidosis excerpt. 2007. <http://www.emedicine.com/MED/topic548.htm>
10. Okuda Y., Adrogué H.J., Field J.B., Nohara H., Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis // J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 314–20.
11. Morris L.R., Murphy M.B., Kitabchi A.E. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis // Ann Intern Med. 1986; 105: 836–40.
12. David E. Trachtenbarg. Diabetic Ketoacidosis // Am Fam Physician. 2005; 71: 1705–14.
13. Fiskien RA. Severe diabetic ketoacidosis: the need for large doses of insulin // Diabet Med. Apr 1999; 16: 4: 347–50.
14. Kannan C.R. Bicarbonate therapy in the management of severe diabetic ketoacidosis // Crit Care Med. Dec. 1999; 27: 12: 2833–4.
15. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes // Diabetes Metab Res Rev. Nov–Dec 1999; 15: 6: 412–26.
16. Viallon A., Zeni F., Lafond P. et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? // Crit Care Med. Dec; 1999; 27: 12: 2690–3.
17. Yan S.H., Sheu W.H., Song Y.M., Tseng L.N. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults // Intern Med. Jan; 2000; 39: 1: 10–4.
18. Younis N., Austin M.J., Casson I.F. A respiratory complication of diabetic ketoacidosis // Postgrad Med J. Dec; 1999; 75: 890: 753–4.
19. AHFS. Drug Information - Tromethamine. Bethesda: American Hospital Formulary Service, American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2002; 2503–5.
20. Nahas G.G. The pharmacology of THAM (hydroxymethyl aminomethane) // Pharmacol. Rev. 1962; 14: 447–472.
21. Nahas G.G. et al. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM - incl. publ. erratum in // Drugs. 1998; 55: 4: 517. Drugs 1998; 55: 2: 191–224.