

Н.М. Жердьова

Жердьова Надія Миколаївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Безсимптомні гіпоглікемії та їх наслідки

### Гіпоглікемія: причини розвитку, прояви негативного впливу

Одним із несприятливих ефектів лікування у хворих на цукровий діабет (ЦД), що застосовують інсулін, є гіпоглікемія — стан, який характеризується зниженням рівня глюкози в крові <3,2–2 ммоль/л, тобто до показників, при яких весь організм і насамперед клітини мозку відчувають енергетичне голодування внаслідок недостатньої кількості глюкози. Існує багато факторів, які призводять до розвитку гіпоглікемії: застосування неадекватної для хворого дози інсуліну, пропуск прийому їжі, зловживання алкоголем, надмірне фізичне навантаження, тяжкі порушення нирок, печінки, надниркової залози тощо. Однією з частих причин розвитку гіпоглікемії є порушення титрації інсуліну.

З гіпоглікемією пов'язаний підвищений ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД. Гостра нейроглікопенія викликає швидке зниження когнітивної функції у пацієнтів як із ЦД, так і без нього. При проведенні тестів такі характеристики, як увага, концентрація, психомоторні навички, довготривала пам'ять, здатність вибирати та обробляти необхідну інформацію, погіршувалися при рівні глюкози в крові <3,0 ммоль/л. Пам'ять — одна із найважливіших когнітивних функцій, завдяки якій відбувається зберігання, кодування та вилучення необхідної інформації. Шкідлива дія гіпоглікемії на стан пам'яті продемонстрована у декількох дослідженнях. Показано, що у пацієнтів із гіпоглікемією відбувається погіршення сенсорної, короткотривалої, довготривалої та робочої пам'яті. Таким чином, порушення когнітивних функцій призводить до помилок у лікуванні з приводу ЦД, а саме прийомі препаратів, техніці ін'єкцій, титрації інсуліну, проведенні самоконтролю і, як наслідок, декомпенсації ЦД. Але порушення титрації інсуліну можуть бути як з боку пацієнта, так і лікаря, що може призвести до передозування інсуліну та розвитку гіпоглікемії або, у випадку недостатнього нарошування дози та недотримання цільових показників, — гіперглікемії та хронічної декомпенсації ЦД.

Клінічними проявами гіпоглікемії є головний біль, порушення гостроти зору, сонливість, апатія, гіпотермія, зниження здатності концентрувати увагу, відчуття тривоги, голоду, неадекватні мовлення та вчинки. Серед інших проявів — тахікардія, підвищене потовиділення, тремтіння кінцівок, дратівливість, легка збудливість, нудота, розширення зіниць, блідість шкірних покривів та ін. При тяжкій гіпоглікемії виникають патологічні рефлекси, тонічні та клонічні судороги, згодом — кома. Описано класичні симптоми гіпоглікемії, але ці прояви можуть бути різними, іноді нетиповими, від відчуття жалю до себе до агресії, від поганого сну до безсоння. Також зустрічаються безсимптомні (асимптоматичні) гіпоглікемії. Тому завдання лікаря — виявити гіпоглікемічні стани і підібрати адекватну антигіперглікемічну терапію.

### Клінічний випадок

Наведемо приклад клінічного випадку асимптоматичної гіпоглікемії і, як наслідок, передозування інсуліну.

Пацієнт Б., 55 років, хворіє на ЦД 2-го типу протягом 15 років. Скаржиться на зниження пам'яті, концентрації уваги, загальмованість.

З анамнезу життя відомо, що у 2009 р. переніс інфаркт міокарда з подальшим встановленням 4 стентів. У 2015 р. виконано оперативне втручання — правосторонню гемітиреоїдектомію з приводу правостороннього вузлового зоба.

Артеріальний тиск на момент огляду пацієнта — 130/70 мм рт. ст. Індекс маси тіла — 34,3 кг/м<sup>2</sup>.

Біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі — без особливостей. Рівень глікозильованого гемоглобіну — 8,6%. Рівень тиреотропного гормону — 3,68 мкМЕ/мл.

У зв'язку з декомпенсацією захворювання у березні 2015 р. переведений з пероральної антигіперглікемічної терапії (метформін) на інсулін детемір по 60 Од. ввечері та інсулін аспарт по 60 Од. зранку. Внаслідок подальшої декомпенсації захворювання у 2016 р. переведений на інсулін гларгін 300 Од./мл (Тожео СолоСтар, Toujeo® SoloStar®) по 100–120 Од./добу (за даними первинної документації). Надалі доданий дапагліфлозин по 10 мг зранку.

Застосовуючи зазначену комбінацію, пацієнт почав відмічати нестримний потяг до сечовипускання, особливо зранку, внаслідок чого відмовився від прийому дапагліфлозину (під час лікування останнім часе сечовипускання, особливо на початку прийому препарату, є звичайним). Але після відмови від препарату часте сечовипускання зранку зберігалось, що навело на думку, що у пацієнта розвивається гіпоглікемія.

На момент огляду пацієнт отримувал інсулін Тожео СолоСтар по 80 Од./добу, метформін по 850 мг 3 рази на добу.

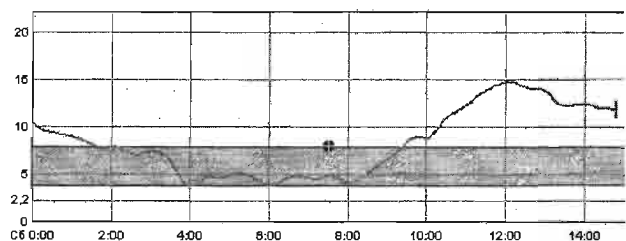
Глікемічний профіль на момент надходження пацієнта становив: 12,4–17,3–14,6–16,2 ммоль/л. З урахуванням клінічної ситуації та підозри на розвиток гіпоглікемії, можливих серцево-судинних ризиків для хворого, потенційно пов'язаних з таким станом, прийнято рішення знизити дозу інсуліну до 76 Од., метформіну — до 2000 мг/добу. Через 3 доби проведено контроль глікемічного профілю з результатом 11,6–14,2–12,3–13,4 ммоль/л. Отримані дані підтвердили нашу здогадку щодо передозування інсуліну. Продовжено титрацію інсуліну згідно зі схемою, запропоновану у великій клінічній програмі з вивчення інсуліну Тожео СолоСтар EDITION (таблиця).

**Таблиця.** Титрація дози базального інсуліну в дослідженнях EDITION для пацієнтів з ЦД 2-го типу (адаптовано за: Riddle M.C. et al., 2014; Yki-Järvinen H. et al., 2014; Bolli G.B. et al., 2015)

Середній рівень глюкози в крові натще, визначений за останні 3 дні у діапазоні:	Корекція дози, Од./добу		
	EDITION 1, 2, 3		EDITION JP 2
	Gla-100* или Gla-300**	Gla-300	Gla-100
>7,8 ммоль/л	+6	+3	+2
5,6–7,8 ммоль/л	+3	+1,5	+1
Цільовий рівень глікемії: 4,4–5,6 ммоль/л	Без змін		
>3,3–4,4 ммоль/л	–3		
<3,3 ммоль/л або виникнення >2 епізодів симптоматичної чи 1 епізоду тяжкої гіпоглікемії на попередньому тижні	–3 чи на розсуд дослідника		

\*Інсулін гларгін по 100 Од./мл; \*\*інсулін гларгін по 300 Од./мл.

При досягненні дози інсуліну 70 Од./добу проведено добовий моніторинг рівня глюкози (система i-про). Як свідчать дані **рисунка**, у пацієнта навіть після зниження на 10 Од. добової дози інсуліну зберігалася гіпоглікемія — 3,8 ммоль/л з 4-ї до 8-ї години ранку, хоча рівень глікемії натще о 9.00 ранку становив 6,8 ммоль/л.



**Рисунк.** Дані щодо добового моніторингу глікемії у пацієнта Б. при застосуванні добової дози інсуліну гларгіну 300–70 Од.

Для ліквідації гіпоглікемії дозу знизили до 68 Од./добу, але спостерігали підвищення рівня глікемії після прийому їжі. З метою зниження прандіального рівня глікемії, маси тіла та ризику серцево-судинних ускладнень пацієнту додали до лікування дапагліфлозину в дозі 10 мг. При застосуванні комбінації інсуліну Тожео Солостар по 68 Од., метформіну по 2000 мг/добу та дапагліфлозину по 10 мг зранку рівень глікемії зберігався протягом доби у діапазоні 6,8–9,3 ммоль/л. Пацієнт відмітив покращення загального стану, відсутність дизуричних явищ, підвищення концентрації уваги та обробки інформації, тобто робочої пам'яті. Спостереження за хворим продовжено, стан протягом подальших 2 тижнів був стабільним, пацієнт продовжує лікування препаратами у підібраних дозах.

## Висновок

Таким чином, можна зробити висновок про необхідність виключення гіпоглікемії, навіть у ситуації, коли пацієнт не відчуває її наявності та не пред'являє скарг. Для цього корисне детальне опитування хворого, аналіз даних щоденника (за наявності), вимірювання рівня глюкози в крові перед сном та у нічний період (3.00–4.00) або проведення добового моніторингу рівня глюкози.

Титрація дози базального інсуліну як у бік підвищення, так і у бік зниження має проводитися лікарем або здійснюватися хворим самостійно (якщо рівень знань та навичок достатній) відповідно до цільового рівня показників глюкози крові натще. Важливим є темп титрації, тобто як часто дозу слід змінювати. Наприклад, титрацію інсуліну гларгіну в дозі 300 Од./мл (Тожео Солостар) необхідно проводити не частіше ніж 1 раз на 3–4 дні. Це зумовлено особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки препарату.

## Список рекомендованої літератури

Ляшук П.М., Сходницький І.В., Ляшук Р.П., Станкова Н.І. (2014) Гіпоглікемічний синдром (огляд літератури). Букв. мед. вісн., 18(1(69)): 159–163.

Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators (2015) New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes. Metab., 17(4): 386–394.

Deary I.J. (1993) Effects of hypoglycaemia on cognitive function. In: Hypoglycaemia and diabetes: clinical and physiological aspects. B.M. Frier, B.M. Fisher (Eds.). Edward Arnold, London, pp. 80–92.

Hoffman R.G., Speelman D.J., Hinnen D.A. et al. (1989) Changes in cortical functioning with acute hypoglycemia and hyperglycemia in type I diabetes. Diabetes Care, 12(3): 193–197.

Kerr D., Macdonald I.A., Tattersall R.B. (1991) Patients with type 1 diabetes adapt acutely to sustained mild hypoglycaemia. Diabet Med., 8(2): 123–128.

Pramming S., Thorsteinsson B., Bendtson I., Binder C. (1991) Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. Diabet. Med., 8(3): 217–222.

Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M. et al.; EDITION 1 Study Investigators (2014) New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care, 37(10): 2755–2762.

Sommerfield A.J., Deary I.J., McAulay V., Frier B.M. (2003) Short-term, delayed, and working memory are impaired during hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care, 26(2): 390–396.

Tattersall R.B. (1999) Frequency, causes and treatment of hypoglycaemia. In: Hypoglycaemia in clinical diabetes. B.M. Frier, B.M. Fisher (Eds.). John Wiley, Chichester, pp. 55–89.

Widom B., Simonson D.C. (1990) Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Ann. Intern. Med., 112(12): 904–912.

Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemien M. et al.; EDITION 2 Study Investigators (2014) New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care, 37(12): 3235–3243.

Одержано 21.02.2017

## Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

### Тожео Солостар

Р.п. № UA/14720/01/01 від 04.11.2015 р.

**Склад.** 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. **Код АТС.** A10A E04. **Фармакологічні властивості.** Діюча речовина інсуліну гларгіну є аналогом людського інсуліну тривалої дії, що виготовлений за допомогою технології рекомбінантних ДНК з використанням мікроорганізму-продуцента *Escherichia coli*. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що зумовлює виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія (у випадках, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому), ліпогіпертрофія, реакції у місці ін'єкційного введення препарату та ін.

**З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.**

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

### 1. Гіпоглікемія — стан, розвиток якого:

- є одним із несприятливих ефектів лікування у хворих на ЦД, що застосовують інсулін
- характеризується зниженням рівня глюкози в крові <3,2–2 ммоль/л, тобто до показників, при яких весь організм і наперед клітини мозку відчують енергетичне голодування внаслідок недостатньої кількості глюкози
- може характеризуватися лише клінічними проявами (погіршення загального самопочуття, головний біль, тахікардія, знепритомнення та ін.), при цьому рівень глюкози в крові залишається нормальним
- підвищує у пацієнта ризик ускладнень з боку серцево-судинної, нервової та інших систем
- може призвести до коми, не виключений летальний кінець

### 2. Назвіть причини розвитку гіпоглікемії:

- застосування неадекватної для хворого дози інсуліну
- пропуск прийому їжі, недостатнє харчування, дієта
- значне фізичне навантаження
- тяжкі порушення нирок, печінки, надниркової залози тощо

- порушення титрації інсуліну
- всі вищеперераховані

### 3. Які клінічні прояви може мати гіпоглікемія?

- головний біль
- порушення гостроти зору
- сонливість, апатія
- гіпотермія
- зниження здатності концентрувати увагу
- відчуття тривоги
- відчуття голоду
- неадекватне мовлення та вчинки
- тахікардію
- підвищене потовиділення
- тремтіння кінцівок
- дратівливість, легку збудливість
- нудоту
- розширення зіниць
- блідість шкірних покривів

- при тяжкій гіпоглікемії — патологічні рефлексі, тонічні та клонічні судоми, згодом — кому
- всі вищеперераховані

#### 4. Які нетипові прояви гіпоглікемії можуть спостерігатися у пацієнта із ЦД?

- від відчуття жалю до себе до агресії
- від поганого сну до безсоння
- безсимптомний (асимптоматичний) перебіг гіпоглікемії: пацієнт може не відчувати її наявності та не пред'являти скарг
- гіпоглікемія — невідкладний стан, який майже у всіх випадках супроводжується тяжкою клінічною симптоматикою, тож безсимптомний (асимптоматичний) перебіг взагалі неможливий

#### 5. Чи можливі порушення з боку когнітивної сфери внаслідок гіпоглікемії?

- так, гіпоглікемія чинить шкідливий вплив на стан сенсорної, короткотривалої, довготривалої та робочої пам'яті
- так, гіпоглікемія призводить до погіршення концентрації уваги, психомоторних навичок, здатності вибирати та обробляти необхідну інформацію
- так, причому порушення когнітивних функцій призводять до помилок у лікуванні з приводу ЦД, а саме — прийомі препаратів, техніці ін'єкцій, титрації інсуліну, проведенні самоконтролю і, як наслідок, декомпенсації ЦД
- трапляються досить рідко й маловиражені
- ні, майже неможливі

#### 6. Які дії можуть допомогти діагностувати гіпоглікемію у ситуаціях, коли пацієнт не відчуває її наявності та не пред'являє скарг?

- детальне опитування хворого
- аналіз даних щоденника (за наявності)
- вимірювання рівня глюкози в крові перед сном та у нічний період (3.00–4.00)
- проведення добового моніторингу рівня глюкози
- всі вищеперераховані

#### 7. Які тактичні кроки при веденні пацієнта Б. (див. розділ «Клінічний випадок») сприяли, на Ваш погляд, досягненню позитивного результату лікування?

- ретельний аналіз особливостей клінічної ситуації, що дозволив вірно діагностувати наявність гіпоглікемії
- правильна титрація дози базального інсуліну відповідно до цільового рівня показників глюкози в крові натще
- правильно вибраний темп титрації з урахуванням фармакокінетики та фармакодинаміки препарату

#### 8. Яка доза інсуліну гларгіну міститься в препараті Тожео СолоСтар?

- 200 Од./мл
- 300 Од./мл
- 400 Од./мл
- 500 Од./мл

Для отримання сертифіката дайте відповідь на тестові запитання в режимі on-line на сайті журналу [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) або надішліть ксерокопію сторінок з відповідями разом з контактною інформацією за адресою: 01001, Київ-1, в/с «В»-82, ТОВ «МОРИОН»

#### КОНТАКТНІ ДАНІ:

ПІБ \_\_\_\_\_

Поштова адреса: індекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

місто \_\_\_\_\_

вулиця \_\_\_\_\_

будинок \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_