

УДК 616.12-008.318

DOI: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161640

Бондар М.В., Пилипенко М.М., Галушко О.А., Овсієнко Т.В.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ускладнений перебіг цукрового діабету: у центрі уваги гіпоглікемія (лекція з демонстрацією клінічного спостереження)

Резюме. В статті наведені дані щодо етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування гіпоглікемії як найчастішого невідкладного стану у разі цукрового діабету. Перераховані основні причини виникнення гіпоглікемічного синдрому, а також лікарські помилки, що зумовлюють виникнення цього ускладнення в практиці анестезіології та інтенсивної терапії, вказані методи запобігання йому. У кінці статті наведене власне клінічне спостереження тривалого резистентного до лікування епізоду гіпоглікемії у хворого на цукровий діабет 2-го типу в післяопераційному періоді на фоні постійного прийому цукрознижувальних препаратів та його обговорення.

Ключові слова: цукровий діабет; інсулін; глюкагон; цукрознижувальні препарати; гіпоглікемія; прихована гіпоглікемія; нічна гіпоглікемія, медикаментозно-зумовлена гіпоглікемія

Лікування цукрового діабету (ЦД) неминуче супроводжується періодичним розвитком епізодів гіпоглікемії. Гіпоглікемія підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, викликає когнітивну дисфункцію і суттєво погіршує якість життя хворих на ЦД. Тому проблема гіпоглікемії заслуговує на пильну увагу клініцистів.

Згідно з дефініцією Американської діабетичної асоціації (ADA), гіпоглікемія може бути визначена як «будь-яка аномально низька концентрація глюкози в плазмі, яка може принести суб'єкту потенційну шкоду». Зазвичай межею такої глікемії є рівень 3,89 ммоль/л, або 70 мг% [7].

Згідно з рекомендаціями ADA 2019 року, виділяють 3 рівні гіпоглікемії:

1. Гіпоглікемія 1-го рівня визначається як вимірювана концентрація глюкози < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л), але \geq 54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Концентрація глюкози в крові 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) є порогом для нейроендокринних реакцій на зменшення рівня глюкози у людей без ЦД. Оскільки багато людей з ЦД мають знижену реакцію на гіпоглікемію та/або не відчують симптомів наявної гіпоглікемії, вимірний рівень глюкози < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) вважається клінічно важливим незалежно від тяжкості гострих гіпоглікемічних симптомів.

2. Гіпоглікемія 2-го рівня — концентрація глюкози в крові < 54 мг/дл (3,0 ммоль/л) є порогом, при якому починають виникати нейроглікопенічні симптоми, що вимагає негайних дій для усунення гіпоглікемічної події.

3. Гіпоглікемія 3-го рівня визначається як тяжка подія, що характеризується зміненням психічного та/або фізичного статусу, що вимагає надання сторонньої допомоги [5].

Слід вказати на деякі епідеміологічні особливості розвитку гіпоглікемії у хворих на ЦД, а саме:

- гіпоглікемія — найчастіший невідкладний стан у разі ЦД;
- 10–25 % хворих на ЦД хоча б раз на рік переносять епізоди гіпоглікемії;
- практично в усіх хворих, які отримують інсулін, розвиваються з тою чи іншою частотою легкі гіпоглікемії, а у 30 % — тяжкі;
- у 0,25–5 % хворих тяжкі гіпоглікемії стають причиною смерті [4].

Щоб знизити ризик розвитку хронічних діабетичних ускладнень, необхідно підтримувати показники глікемії на рівнях, наближених до фізіологічних. Однак чим інтенсивніше лікування ЦД, тим вищий ризик розвитку гіпоглікемії. Адекватне

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состо́яний»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Галушко Олександр Анатолійович, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net
For correspondence: Oleksandr Halushko, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

лікування ЦД передбачає відсутність не тільки суттєвого підвищення рівня глюкози крові, але й гіпоглікемічних станів.

Патогенез гіпоглікемії

Глюкоза є основним енергетичним субстратом головного мозку. Про це свідчить дихальний коефіцієнт тканини головного мозку людини, який наближається до одиниці, $\text{CO}_2 : \text{O}_2 = 0,99 \pm 0,03$. У разі окислення в тканинах лише вуглеводів дихальний коефіцієнт дорівнює одиниці. У клітинах головного мозку функціонують глюкозотранспортні білки, молекули яких мають складчасту структуру і, вмонтовуючись у клітинну мембрану нейронів, формують глюкозотранспортні канали. Через ці канали глюкоза потрапляє в нейрон механізмом полегшеної дифузії — за градієнтом концентрації глюкози в позаклітинному і внутрішньоклітинному секторі. За 1 хвилину 100 г мозку людини споживає в середньому 5 мг глюкози. Підраховано, що більше 99 % глюкози, яка засвоюється мозковою тканиною, окислюється до CO_2 і H_2O в циклі трикарбонних кислот.

У фізіологічних умовах роль пентозофосфатного шляху окислення глюкози в мозковій тканині невелика. Однак цей шлях окислення глюкози існує в усіх клітинах головного мозку. Відновлена форма нікотинаміддинуклеотиду (НАДФ) (НАДФ- H_2), яка утворюється в процесі пентозного циклу, використовується організмом для синтезу жирних кислот і стероїдів.

У перерахунку на всю масу головного мозку вміст глюкози в ньому становить близько 750 мг. За 1 хвилину всією тканиною головного мозку споживається 75 мг глюкози. Таким чином, кількості глюкози, яка міститься в тканині головного мозку, вистачить усього на 10 хвилин життя людини.

Між глюкозою мозку і глікогеном мозкової тканини існує тісний зв'язок, який полягає в тому, що при недостатньому надходженні глюкози із крові глікоген головного мозку стає джерелом глюкози, а глюкоза у разі надлишкового надходження стає матеріалом для синтезу глікогену. Розпад глікогену в мозковій тканині відбувається шляхом фосфоролізу за участі системи циклічного аденозинмонофосфату. Однак в цілому використання глікогену в мозку як енергетичного субстрату порівняно з використанням глюкози з цією метою не відіграє суттєвої ролі в енергозабезпеченні мозку, оскільки вміст глікогену в головному мозку невеликий.

Поряд з аеробним метаболізмом вуглеводів мозкова тканина здатна до досить інтенсивного анаеробного гліколізу. Інтенсивність оновлення багатих енергією фосфатних сполук у головному мозку дуже велика. Саме цим можна пояснити той факт, що вміст аденозинтрифосфату (АТФ) і креатинфосфату в мозковій тканині характеризується значною сталістю. В умовах припинення доставки кисню мозок може проіснувати без втрат не довше 1 хвилини за рахунок резерву лабільних фосфатів. Припинення доставки кисню мозку навіть на 10–15 секунд

порушує енергетику нервових клітин, що в цілому проявляється порушенням свідомості. Ймовірно, що у разі кисневого голоду мозок може дуже недовго отримувати енергію за рахунок процесів анаеробного гліколізу.

Встановлено, що у випадках гіпоглікемічної коми, коли вміст глюкози в крові знижується до 1 ммоль/л, споживання кисню мозком знижується до 1,9 мл/100 г/хв. В нормі за концентрації глюкози в крові 3,3–5,0 ммоль/л мозок споживає 3,4–3,7 мл кисню/100 г/хв. Таким чином, чим вищий рівень глюкози в крові, тим більше глюкози потрапляє в нейрони, тим більше мозку необхідно кисню для того, щоб окислити цю глюкозу аеробним шляхом.

У разі гіпоглікемії в нейрони надходить недостатня кількість глюкози, порушуються процеси окисного фосфорилування в мозковій тканині, знижується концентрація АТФ, розвивається внутрішньоклітинний енергодефіцит і порушення функцій нейронів, а у випадках глибокої та тривалої гіпоглікемії — дегенерація та загибель нейронів.

Причини гіпоглікемії

Найчастіше гіпоглікемія пов'язана з введенням дуже високої дози інсуліну або прийомом пероральних цукрознижувальних препаратів (ЦЗП), насамперед похідних сульфонілсечовини або меглітинідів. Тому часто вважається, що гіпоглікемія здебільшого має ятрогенне походження.

Іншими причинами гіпоглікемії можуть бути:

- дефіцит контрінсулярних гормонів (хвороба Аддісона, гіпопітуїтаризм, гіпотиреоз);
- підвищена чутливість до інсуліну (втрата маси тіла, менструальний цикл);
- зміни якісного складу, кількості та проміжків прийому їжі, порушення засвоєння їжі через блювання, діарею чи внаслідок інших захворювань;
- надмірне фізичне навантаження;
- прийом деяких медикаментів та алкоголю;
- інсулін-секретуючі пухлини, наприклад інсулінома.

Помилки в інсулінотерапії включають: перевищення дози, невідповідність дози потребам, введення інсуліну з концентрацією 100 од/мл шприцом для інсуліну з концентрацією 40 од/мл.

Гіпоглікемія в результаті прийому медикаментів може спостерігатись на фоні прийому:

- алкоголю, який пригнічує глюконеогенез в печінці;
- саліцилатів і сульфаніламідів, які посилюють дію інсуліну;
- неселективних бета-адреноблокаторів, які блокують адренергічні реакції та підвищують ризик виникнення малосимптомних гіпоглікемії;
- тривалодіючих похідних сульфонілсечовини і меглітинідів;
- фторхінолонів (гатифлоксацину, левофлоксацину);
- пентамідину і триметоприм/сульфаметоксазолу.

У хворих без ЦД причиною гіпоглікемії можуть бути печінкова, ниркова і надниркова недостатність.

До факторів ризику розвитку гіпоглікемічних станів на фоні прийому ЦЗП відносяться:

- тривалий анамнез ЦД;
- похилий вік пацієнта;
- варіабельність рівня глікемії;
- наявність гіпоглікемічних станів в анамнезі;
- печінкова, ниркова і надниркова недостатність;
- зловживання алкоголем;
- нерегулярне надмірне фізичне навантаження;
- блювання, діабетичний гастропарез, синдром мальабсорбції;
- вагітність, ранній післяпологовий період, період лактації.

Крім цього, слід брати до уваги фактори ризику небажаних наслідків гіпоглікемії, а саме:

- наявність серцево-судинних захворювань в анамнезі, оскільки кожний епізод гіпоглікемії може виявитись фатальним у цієї групи пацієнтів;
- потенційно небезпечні різновиди діяльності, які вимагають концентрації уваги, в тому числі і керування автомобілем;
- синдром атипової гіпоглікемії (нейроглікопенія без попередників);
- когнітивна дисфункція.

Крім вищеперерахованих факторів ризику розвитку гіпоглікемії, існують ятрогенні причини гіпоглікемії. Основною з цих причин є відсутність індивідуального підходу до визначення цільового рівня глікемії. Рівень глікозильованого гемоглобіну нижче 7 % не для всіх пацієнтів є безпечним. Підтримання глікозильованого гемоглобіну вище 7,5 % виправдане для осіб з високим ризиком гіпоглікемії, тяжкою патологією серцево-судинної та інших систем.

Другою лікарською помилкою є неадекватний вибір ЦЗП, з високою ймовірністю розвитку гіпоглікемії, для пацієнтів групи ризику.

Третьою лікарською помилкою вважається неправильний режим призначення ЦЗП або відсутність корекції дози. Багато ЦЗП необхідно призначати в мінімальних дозах із наступним їх підвищенням, що дозволяє отримати оптимальний результат за мінімального ризику. Корекція дози може знадобитися у разі зміни препаратів різних виробників або, наприклад, генно-інженерного людського інсуліну на аналог. Іноді лікарі призначають ЦЗП тривалої дії (гліклазид, глімепірид) у 2 прийому, що може призвести до непередбачуваних фармакокінетичних взаємодій і підвищення ризику розвитку гіпоглікемії.

Четверта помилка полягає в нераціональному поєднанні препаратів, оскільки не всі класи ЦЗП безпечно комбінуються між собою. Наприклад, не рекомендується поєднувати препарати, які стимулюють секрецію інсуліну, — похідні сульфонілсечовини (глюренорм, гліпізид, гліклазид, глібенкламід,

глібенурид, глімепірид) з меглітинідами (репаглінідом, натеглінідом). Також дуже обережно необхідно їх застосовувати в поєднанні з інсуліном. Різновидом цієї помилки і суттєвою проблемою навіть у розвинутих країнах світу є терапевтичне дублювання — використання в одного пацієнта більш ніж одного лікувального засобу одного і того ж класу. Причиною такого дублювання найчастіше буває непорозуміння між пацієнтами, лікарями і провізорами. Наприклад, пацієнт приймає один ЦЗП амбулаторно, а після госпіталізації інший лікар змінює лікування, але після виписки пацієнт вирішує, що повинен приймати обидва препарати. Іноді причиною дублювання можуть бути і недостатні знання лікарів. Призначення відразу двох похідних сульфонілсечовини суттєво підвищує ризик гіпоглікемії.

І останньою важливою помилкою вважається необізнаність пацієнтів з клінічними ознаками гіпоглікемії і заходами її найшвидшої ліквідації.

Основні помилки, які допускають пацієнти з ЦД, пов'язані з порушенням режиму лікування, харчування і фізичної активності. Наприклад, хворий забуває прийняти ЦЗП, а потім може прийняти подвійну дозу. Іноді пацієнти з когнітивною дисфункцією просто забувають про те, що вже приймали ліки, і роблять це повторно.

Особливо високий ризик помилок під час проведення інсулінотерапії, перш за все з вибором дози, оскільки її необхідно розраховувати з урахуванням харчування і фізичної активності. Цілий ряд порушень техніки ін'єкцій інсуліну може стати причиною гіпоглікемії (внутрішньом'язове введення, неправильна ротація місць введення, масаж місця ін'єкції та ін.). Бувають і такі випадки, коли пацієнт деякий час вводив собі інсулін, який частково втратив свою активність за рахунок неправильного зберігання або у якого закінчився термін придатності, а потім розпочинає колоти «свіжий» інсулін у такій же дозі, що призводить до розвитку гіпоглікемії. У клінічній практиці буває, що пацієнти, які вводили собі інсулін в концентрації 40 од. в 1 мл, при переході на введення інсуліну в концентрації 100 од. в 1 мл вводять собі ту ж кількість «поділок шприца» і при цьому отримують в 2,5 раза більшу дозу інсуліну, що природно призводить до розвитку гіпоглікемії.

До непередбачуваних факторів відносять застосування несправного глюкометра або інсулінової шприц-ручки.

Зменшити ризик виникнення гіпоглікемії можна за допомогою навчання пацієнтів самоконтролю діабету (розрахунок дози інсуліну залежно від характеру харчування, фізичного навантаження, індивідуальної реакції на інсулін; правильна техніка введення інсуліну; самодіагностика гіпоглікемії і заходи у разі її виникнення).

Суттєвою проблемою для анестезіологів є забезпечення цукрознижувальної терапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримують таблетовані ЦЗП і яким передбачається проведення оперативного втручання під загальною або регіонарною анестезією.

Клінічні прояви гіпоглікемії

Усі клінічні симптоми гіпоглікемії умовно можна розподілити на дві групи: вегетативні (пов'язані з активацією автономної нервової системи) і нейроглікопенічні (зумовлені недостатнім постачанням головного мозку глюкозою). Першими з'являються вегетативні симптоми, до яких відносяться: тремтіння, пітливість, прискорене серцебиття, мідріаз, блідість шкіри, відчуття голоду, занепокоєння, нудота. Друга група симптомів свідчить про більш тяжку гіпоглікемію і включає: слабкість, головний біль, головокружіння, утруднене мовлення, неможливість сконцентрувати увагу, порушення координації рухів, порушення зору, емоційну лабільність, відчуття тривоги. У випадках дуже тяжких гіпоглікемії виникають судоми, сплутаність свідомості з наступним розвитком коматозного стану [4].

Треба розуміти, що не всі вищепераховані симптоми виникають щоразу. Клінічна картина гіпоглікемії може не тільки значно відрізнятись у різних пацієнтів, але і змінюватись у одного і того ж хворого.

Вагомою проблемою є зниження чутливості до гіпоглікемії, коли пацієнт не розпізнає початку епізоду гіпоглікемії і не встигає прийняти вуглеводи, що сприяє розвитку більш тяжкого стану. Факторами ризику нерозпізнавання гіпоглікемії є тривалий анамнез ЦД, похилий вік, часті гіпоглікемії в анамнезі. Регулярне вимірювання рівня глюкози в крові є одним із найбільш ефективних способів виявлення безсимптомної гіпоглікемії. Для пацієнтів, які знаходяться на інсулінотерапії, рекомендується проводити самоконтроль рівня глюкози 4–6 разів на день.

Гіпоглікемія клінічно проявляється тріадою Уїппла:

- виникнення нападів гіпоглікемії після тривалого голодування або фізичного навантаження;
- зниження вмісту глюкози в крові під час нападу менше 1,7 ммоль/л у дітей віком до 2 років, нижче 2,2 ммоль/л — старше 2 років;
- усунення гіпоглікемічного нападу шляхом в/в введення глюкози або перорального прийому розчинів глюкози [1].

Гіпоглікемічна кома розвивається швидко. Зазвичай їй передують активація симпатичної нервової системи з викидом контрінсулярного гормона адреналіну. Клінічно це проявляється відчуттям тривоги, голоду, тремтінням, руховим збудженням, підвищеним потовиділенням, тахікардією. З поглибленням гіпоглікемії психомоторне збудження змінюється оглушенням, втратою свідомості, появою вогнищевої симптоматики, судом і поглибленням коми.

До симптомів гіпоглікемії, що зумовлені активацією симпатичної нервової системи, відносять: серцебиття, блідість шкірних покривів, занепокоєння, розширення зіниць, відчуття голоду, гіпергідроз (пітливість), тахікардію, тремор. До симптомів, що зумовлені енергетичним голодуванням клітин

головного мозку, відносять: головний біль, нудоту, неможливість сконцентрувати увагу, відчуття втомленості, неадекватну поведінку, галюцинації, судоми, втрату свідомості.

Виділяють декілька стадій розвитку гіпоглікемічного синдрому: стадія 1 — характеризується дратівливістю, відчуттям голоду, головним болем; стадія 2 — характеризується слинотечею, тремором, пітливістю, неадекватністю поведінки, в міру поглиблення гіпоглікемії психомоторне збудження змінюється оглушенням, втратою свідомості; стадія 3 — супроводжується підвищенням тону м'язів, розвитком тоніко-клонічних судом, артеріальною гіпертензією, галюцинаціями, маренням; стадія 4 (гіпоглікемічна кома) — характеризується ураженням верхніх відділів довгастого мозку з маренням, судомами та втратою свідомості; стадія 5 — пов'язана з ураженням нижніх відділів довгастого мозку і супроводжується глибокою комою, тахікардією, артеріальною гіпотензією, порушенням дихання центрального генезу.

Діагностика

Оскільки клінічна картина гіпоглікемії неспецифічна і мінлива, її діагноз потребує лабораторного підтвердження.

На сьогодні не існує загальноприйнятого лабораторного критерію гіпоглікемічного стану. Так, експерти ADA до 2017 року визначали гіпоглікемію на рівні глюкози крові < 3,9 ммоль/л, а тяжку гіпоглікемію — < 2,2 ммоль/л. В оновленому керівництві ADA 2018 року клінічно значимою гіпоглікемією вважають гіпоглікемію з концентрацією глюкози в плазмі крові < 3,0 ммоль/л. Показник концентрації глюкози < 3,9 ммоль/л, але > 3,0 ммоль/л зараз розглядається як попереджувальний фактор, що ще не свідчить про гіпоглікемію, але вказує на необхідність прийому вуглеводів або корекцію схеми лікування [6]. Вітчизняні протоколи лікування передбачають діагностику гіпоглікемії за рівня глюкози крові < 3,9 ммоль/л.

Лікування гіпоглікемії

Якщо пацієнт з гіпоглікемією притомний, йому необхідно прийняти всередину 15–20 г вуглеводів — 5 великих таблеток глюкози, або 4–5 чайних ложок цукру, меду або варення, або стакан солодкого соку, або декілька цукерок тощо. Через 15 хвилин необхідно обов'язково провести самоконтроль рівня глюкози крові, і якщо гіпоглікемія не усунена, то прийом вуглеводів необхідно повторити. Більша кількість глюкози може знадобитися, якщо гіпоглікемія розвинулася вранці натще або після тривалого фізичного навантаження. Оскільки в цих випадках запас глікогену в печінці невеликий, відповідно, його внесок в ліквідацію гіпоглікемії буде вкрай незначним. Якщо гіпоглікемія викликана дією інсуліну тривалої дії, то після її усунення додатково необхідно з'їсти 8–10 г вуглеводів, які повільно засвоюються (шматок хліба, 2 столові ложки каші

тощо), для профілактики розвитку повторної гіпоглікемії, особливо в нічний час.

Якщо хворий без свідомості, то необхідно негайно розпочати введення глюкози внутрішньовенно і/або глюкагону внутрішньом'язово. Забороняється вливати в порожнину рота солодкі розчини в зв'язку з високим ризиком аспірації і асфіксії. Внутрішньовенно струминно вводиться 20–100 мл 40% розчину глюкози до відновлення свідомості.

Альтернативою, особливо в домашніх умовах, до приїзду бригади швидкої медичної допомоги є підшкірне або внутрішньом'язове введення 1–2 мг глюкагону, що значно прискорює виведення хворого із стану без свідомості. Однак необхідно пам'ятати, що глюкагон стимулює ендогенну продукцію глюкози печінкою, тому для його ефекту є необхідним наявність в печінці запасу глікогену. Глюкагон буде неефективним у разі алкогольної гіпоглікемії і гіпоглікемії, викликаній передозуванням інсуліну і препаратів сульфонілсечовини. У першому випадку продукція глюкози печінкою буде заблокована етанолом, а в другому — інсуліном.

Якщо свідомість не відновлюється після внутрішньовенного введення 100 мл 40% розчину глюкози, то показане внутрішньовенне краплинне введення 5–10% розчину глюкози і госпіталізація хворого в стаціонар.

Якщо з якихось причин виміряти глікемію неможливо, то показане емпіричне внутрішньовенне введення 40% розчину глюкози та інші заходи, передбачені діагнозом гіпоглікемії. У разі гіпоглікемії вони виявляються успішними, а у разі інших станів, в тому числі у разі діабетичного кетоацидозу або гіперосмолярного гіперглікемічного стану, така кількість глюкози суттєво не погіршить стан пацієнта [3].

Гіпоглікемія — це синдром, який може розвиватися як у здорових людей, так і за різних захворювань. Відомо, що будь-який критичний стан супроводжується тяжкими порушеннями метаболізму. Одним із таких порушень є гостра гіпоглікемія, яка не пов'язана з ЦД або введенням інсуліну. Вважається, що подібна гіпоглікемія виникає внаслідок швидкого використання запасів глікогену в умовах гіперметаболізму. Факторами, що сприяють виникненню гіпоглікемії у хворих без ЦД, є: голодування або недостатнє харчування протягом декількох діб, недостатня нутритивна підтримка в післяопераційному періоді та загальне переохолодження [2].

Гіпоглікемія у разі недостатньої продукції глюкози може спостерігатись у разі пангіпопітутаризму, дефіциту глюкокортикоїдів (після тривалої перерви в прийомі їжі), дефіциту катехоламінів (надниркова недостатність з ураженням мозкового прошарку надниркових залоз), дефіциту глюкагону (фізіологічного антагоніста інсуліну). Деякі гіпоталамо-гіпофізарні синдроми можуть супроводжуватись гіпоглікемією, а саме: синдром Лоренса — Муна — Бідлія — Барде (характеризується ожирінням, гіпогонадизмом, розумовою відсталістю, дегенерацією

сітківки, полідактилією, глибокими дегенеративними змінами гіпоталамо-гіпофізарної системи); синдром Дебре — Марі (зумовлений гіперфункцією задньої долі гіпофіза і гіпофункцією аденогіпофіза; виявляється в ранньому дитячому віці, хворі інфантильні, низькорослі, з надмірною масою тіла; в клінічній картині спостерігається порушення водного обміну з олігурією й олігодипсією, щільність сечі висока, психічний розвиток не порушений); синдром Пехкранца — Бабинського (причиною захворювання вважають органічні і запальні зміни гіпоталамуса, які призводять до ожиріння, аномалій розвитку скелета і гіпоплазії статевих органів).

До гіпоглікемій, які розвиваються в результаті вродженого дефіциту ферментів, відносяться: **дефіцит глюкозо-6-фосфатази** (хвороба Гірке, або глікогеноз типу I) — недостатність цього ферменту призводить до неможливості перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу, що супроводжується накопиченням глікогену в печінці та нирках; **дефіцит аміло-1,6-глюкозидази** (глікогеноз типу 3, або хвороба Корі) — функція цього ферменту полягає в деградації білкових гліок глікогену і відщепленні від них вільної глюкози; **дефект печінкової фосфорилази** (хвороба Герса) — глікогеноз, викликаний недостатністю фосфорилази печінки (глікогенова хвороба типу 6), цей фермент каталізує фосфорилування (розщеплення) глікогену з утворенням глюкозо-1-фосфату, порушення цього механізму призводить до надлишкового відкладення глікогену в печінці; **недостатність глікогенсинтетази** — дефект синтезу цього ферменту призводить до порушення синтезу глікогену, що супроводжується тяжкою гіпоглікемією у разі голодування; **недостатність фосфоенолпіруваткарбоксікінази** (ключового ферменту глюконеогенезу) — цей фермент бере участь у синтезі глюкози з лактату, метаболітів циклу Кребса, амінокислот і жирних кислот.

Голодування — найпоширеніша причина гіпоглікемії у здорових людей. У разі голодування глюкоза не надходить в організм, але продовжує споживатись насамперед так званими глюкозозалежними органами і тканинами (головний мозок, кістковий мозок). Під час голодування дефіцит глюкози покривається за рахунок глікогенолізу та глюконеогенезу в печінці. У разі тривалого голодування запаси глікогену в печінці виснажуються і виникає гіпоглікемія.

Гіпоглікемія може виникати у людей, які дотримуються суворих правил харчування під час посту. Зрозуміло, що в таких випадках гіпоглікемія зумовлена повним (або практично повним) тривалим голодуванням.

Така сама форма гіпоглікемії розвивається на фоні виснажливого фізичного навантаження, наприклад під час бігу, плавання та велоперегонів на довгі дистанції, у багатоборців, альпіністів, лижників, культуристів. У таких ситуаціях основна причина гіпоглікемії — посилене споживання глюкози м'язами.

Під час вагітності всі види обміну речовин знають значних змін, перебудовуються ферментативні реакції. Глюкоза є основним матеріалом для забезпечення енергетичних потреб плода і матері. З прогресуванням вагітності споживання глюкози безперервно збільшується, що вимагає постійної перебудови регулюючих механізмів. Збільшується секреція як гіперглікемічних гормонів (глюкагону, естрогенів, кортизолу, гіпофізарного пролактину, плацентарного лактогену, соматотропіну), так і гіпоглікемічного гормона — інсуліну. Таким чином, встановлюється динамічна рівновага механізмів, що регулюють вуглеводний обмін, на більш високому рівні, що забезпечує потребу в глюкозі організмів матері та плода.

На пізніх термінах вагітності на фоні виснаження компенсаторних механізмів може виникати гіпоглікемічний стан. Клінічна картина гіпоглікемії вагітних включає в себе відчуття голоду, головний біль, пітливість, слабкість, тремор, нудоту, парестезії, нечіткість зору і звуження полів зору, сплутаність свідомості, сопор, втрату свідомості, кому і судоми.

Дифузне і тяжке ураження печінки, при якому виходить з ладу 80–85 % гепатоцитів, може призвести до гіпоглікемії внаслідок порушення продукції глюкози в результаті глікогенолізу. Гіпоглікемія була описана як частина синдрому жирового переродження печінки, HELLP-синдрому, прееклампсії під час вагітності. Хронічні захворювання печінки дуже рідко супроводжуються гіпоглікемією.

Гіпоглікемією може супроводжуватися хронічна ниркова недостатність. Це пояснюється тим, що здорова нирка здатна до глюконеогенезу, який в деяких випадках становить до 50 % утвореної ендогенної глюкози. За уремії глюконеогенез може бути пригнічений. До того ж нирка виробляє інсулінази, що руйнують інсулін, який у хворих з хронічною нирковою недостатністю акумулюється і може зумовлювати гіпоглікемію. З цієї ж причини небезпека гіпоглікемії збільшується і у хворих на ЦД, ускладнений хронічною нирковою недостатністю.

Вживання етилового алкоголю є досить поширеною причиною розвитку гіпоглікемії як у дорослих, так і у дітей. Розщеплення етанолу в печінці каталізується ферментом алкогольдегідрогеназою з утворенням ацетальдегіду. Цей фермент працює тільки в присутності особливого кофактора — НАД. Проте ця сама речовина необхідна і для печінкового глюконеогенезу. Прийом алкоголю призводить до швидкого споживання НАД і різкого гальмування глюконеогенезу. Тому алкогольна гіпоглікемія виникає у разі виснаження запасів глікогену, коли для підтримки нормального рівня глюкози в крові особливо необхідний глюконеогенез. У разі прийому великої кількості алкоголю ввечері симптоми гіпоглікемії зазвичай виникають наступного ранку.

Алкогольна гіпоглікемія нерідко трапляється у дітей, які помилково або навмисно випивають пиво, вино або більш міцні напої. Особливо чутливі до алкоголю діти до 6 років. У них алкогольна гіпо-

глікемія може розвинути навіть після спиртових компресів. Смертність від алкогольної гіпоглікемії у дітей досягає 30 %.

Механізм розвитку гіпоглікемії на фоні прийому не-селективних бета-адреноблокаторів зумовлений підвищеною утилізацією глюкози м'язами, зниженням утворення глюкози з глікогену, інгібуванням ліполізу і зниженням вмісту неестерифікованих жирних кислот у крові. Блокатори бета-адренорецепторів не рекомендується застосовувати у разі інсулінозалежного ЦД, тому що вони «маскують» більшість симптомів гіпоглікемії і можуть бути токсичними для клітин острівців підшлункової залози. Також варто пам'ятати, що за одночасного застосування пропранололу і гіпоглікемічних препаратів існує ризик розвитку гіпоглікемії за рахунок посилення їх дії.

До клінічних еквівалентів прихованих гіпоглікемії відносять: головний біль, запаморочення, двоїння в очах; немотивовані раптові різкі перепади настрою, зміна поведінки — страх, дратівливість, неадекватні реакції за типом агресії, негативізму, істерик, примх, депресії, немотивованої ейфорії.

Нічні гіпоглікемії звичайно виникають близько 4-ї години ночі. Тому пацієнту необхідно контролювати рівень глюкози крові перед сном: якщо глікемія < 6 ммоль/л, то пацієнт повинен додатково з'їсти страву, що містить складні вуглеводи. Більш високі значення глікемії перед сном (не менше 10 ммоль/л) бажані пацієнтам, які мали напередодні ввечері або вдень інтенсивні фізичні навантаження.

Гіпоглікемію можуть викликати нестероїдні протизапальні препарати типу саліцилатів (аспірин), за рахунок їх впливу на обмін амінокислот, білків і жирних кислот. Крім цього, саліцилати, як і бета-блокатори, посилюють дію ЦЗП.

До причин розвитку гіпоглікемії, пов'язаної з підвищеною утилізацією глюкози, відносять інсуліному (інсулому) — інсулінопродукуючу пухлину, що походить з бета-клітин острівців Лангерганса і зумовлює розвиток гіпоглікемічного синдрому натще. Для інсуліноми характерні напади гіпоглікемії, пов'язаної з постійним, незалежним від рівня глюкози в крові, викидом інсуліну. Часті напади гіпоглікемії викликають ураження центральної нервової системи. У деяких хворих вони нагадують епілептичний напад, з яким їх помилково госпіталізують у неврологічне відділення. Напади гіпоглікемії ліквідуються прийомом їжі, у зв'язку з чим хворі постійно вживають велику кількість продуктів, головним чином вуглеводів, що сприяє розвитку ожиріння. Золотим стандартом діагностики ендогенного гіперінсулінізму є проба з голодуванням. Голодування — це фізіологічний спосіб пригнічення секреції інсуліну. Чим довше голодування — тим сильніше пригнічується синтез інсуліну. Тому в нормі завжди зменшується відношення інсуліну в сироватці крові (у ммоль/л) до концентрації глюкози в плазмі (у ммоль/л). У здорових людей натще це відношення завжди менше 37. У хворих на інсуліному секреція інсуліну у разі голодування не зменшується або на-

віть підсилюється, в результаті співвідношення інсулін/глюкоза збільшується і перевищує 37. Найбільш надійний спосіб діагностики інсуліноми — це подовження нічного голодування до 72 годин до появи симптомів голодування/гіпоглікемії — триади Уїппла. Початком голодування вважають час останнього прийому їжі. В міру розвитку гіпоглікемії концентрації інсуліну і глюкози в крові визначають кожні 3–6 годин, а при зниженні рівня глюкози в крові менше 3,4 ммоль/л — кожні 30–60 хв. Коли рівень глюкози крові, взятої з пальця, виявляється менше від 2,8 ммоль/л, забирають останній раз кров з вени для визначення концентрації інсуліну та глюкози в плазмі. Діагноз інсуліноми вважається підтвердженим, якщо співвідношення інсулін/глюкоза у будь-якій пробі під час голодування перевищує 37. Приблизно у 70 % пацієнтів з інсуліномою симптоми гіпоглікемії з'являються вже на 1-шу добу голодування, у 25 % хворих — на 2-гу добу і у 5 % хворих — на 3-тю добу. У 85–90 % випадків інсулінома є солітарною доброякісною пухлиною, і тільки в 10–15 % випадків пухлини множинні. Нерідко інсулінома виявляється компонентом множинної ендокринної неоплазії I типу. Вкрай рідко пухлини розташовуються поза підшлунковою залозою (ворота селезінки, печінка, стінка дванадцятипалої кишки). Частота нових випадків пухлини — 12 на 1 млн осіб на рік, найчастіше пухлина діагностується у віці від 25 до 55 років. Лікування інсуліноми в більшості випадків хірургічне: енукеація пухлини, дистальна резекція підшлункової залози.

Крім інсуліноми до причин розвитку гіпоглікемії, пов'язаної з підвищеною утилізацією глюкози, відноситься **група захворювань новонароджених і грудних дітей**, які супроводжуються гіперплазією бета-клітин і надмірною продукцією інсуліну, а саме:

- незидіобластоз;
- гіперінсулінемічна гіпоглікемія у дітей, народжених від матерів, які хворіють на ЦД;
- гіперплазія інсулярного апарату у новонароджених з гемолітичною хворобою;
- гіпоглікемія новонароджених з синдромом Відеманна — Беквіта;
- автосомно-рецесивна гіперінсулінемічна гіпоглікемія;
- штучно викликана гіпоглікемія (синдром Мюнхгаузена, агравація);
- системний дефіцит карнітину.

Незидіобластоз — вроджена дисплазія ендокринних клітин (мікроаденоматоз). Із незидіобластів, які внутрішньоутробно формуються із епітелію панкреатичних протоків, утворюються острівці Лангерганса. Цей процес починається з 10–19-го тижня внутрішньоутробного розвитку і закінчується на 1–2-му році життя дитини. Вважається, що до 2 років незидіобластоз є варіантом норми, а у дітей старше двох років вже є патологією. Незидіобластоз супроводжується нерегульованою секрецією інсуліну з розвитком вираженої гіпоглікемії.

Механізм розвитку гіперінсулінемічної гіпоглікемії у дітей, народжених від матерів, які хворіють на ЦД, полягає в тому, що внутрішньоутробно надмірна кількість глюкози дифундує від вагітної до плода і викликає у нього гіпертрофію острівкового апарату. Після народження дитини бета-клітини продовжують надлишково виробляти інсулін, викликаючи у частини дітей симптоми гіпоглікемії.

Слід пам'ятати, що за тривалого введення концентрованих розчинів глюкози вагітним можливий розвиток транзиторної гіпоглікемії у новонароджених.

Гіперплазія інсулярного апарату у новонароджених із гемолітичною хворобою відбувається за рахунок того, що руйнування еритроцитів внутрішньоутробно супроводжується розпадом інсуліну, що викликає гіпертрофію бета-клітин.

Гіпоглікемія новонароджених із синдромом Відеманна — Беквіта зумовлена гіпертрофією і гіперплазією острівців підшлункової залози. Діти народжуються з надмірною вагою, зі збільшеними печінкою, нирками, підшлунковою залозою. Часто виявляють кісти пупкового канатика, макрогліосію, різні органні аномалії. Якщо хворі не гинуть у неонатальний період, то відставання в психічному розвитку пов'язують з гіпоглікемічними станами.

Автосомно-рецесивна гіперінсулінемічна гіпоглікемія — це сімейне захворювання, яке є наслідком мутації генів, в результаті чого нерегульовано періодично відбувається гіперсекреція інсуліну з розвитком гіпоглікемії.

Системний дефіцит карнітину призводить до того, що периферичні тканини позбавляються здатності утилізувати жирні кислоти для утворення енергії, а печінка не може виробляти альтернативний субстрат — кетонів тіла. Це призводить до того, що всі тканини стають залежними від глюкози, а печінка не в змозі задовольнити їхні потреби за рахунок розпаду глікогену. Системна карнітинова недостатність проявляється нудотою, блюванням, гіперамоніємією і печінковою енцефалопатією. Ця патологія є однією із форм синдрому Рейе. Діти раннього віку особливо чутливі до недостатності карнітину [4].

Клінічне спостереження тривалого резистентного до лікування епізоду гіпоглікемії у хворого з ЦД 2-го типу в післяопераційному періоді на фоні постійного прийому цукрознижувальних препаратів

15.05.2018 хворому К., 65 років, в одному із лікувальних закладів м. Києва була виконана **перкутанна нефролітотрипсія** під в/в аналгоседацією. В анамнезі у хворого були гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом і ЦД 2-го типу, у зв'язку з чим хворий постійно приймав ЦЗП **глюкофаж в дозі 1000 мг 1 раз на добу і амарил в дозі 2 мг 1 раз на добу** під контролем рівня глікемії, який контролювався за допомогою глюкометра. Крім цього, з метою лікування артеріальної гіпертензії хворий приймав

щоденно конкор (селективний бета-адреноблокатор пролонгованої дії) в дозі 10 мг і для лікування гіпертрофії передміхурової залози — **омнік**. Перед початком оперативного втручання рівень глікемії становив 7,9 ммоль/л.

Після оперативного втручання 15.05.2018 о 20 год 30 хв рівень глікемії дорівнював 6,58 ммоль/л. Через добу після операції у хворого відновлене повноцінне ентеральне харчування, і він повернувся до прийому вищеперахованих лікувальних препаратів в повному доопераційному об'ємі.

16.05.2018 о 5 год 43 хв рівень глікемії дорівнював 7,38 ммоль/л.

17.05.2018 самопочуття хворого було задовільним, і тому рівень глікемії не контролювався.

18.05.2018 о 21 год 55 хв рівень глікемії дорівнював 5,25 ммоль/л.

19.05.2018 о 6 год 37 хв рівень глікемії знизився до 1,6 ммоль/л, що клінічно проявлялось порушенням свідомості у вигляді оглушення, хворий покрився холодним липким потом, скаржився на загальну слабкість, часте дихання до 30 дих/хв, $SpO_2 = 98-99\%$, артеріальний тиск — 140/90 мм рт.ст., частота серцевих скорочень — 88/хв. Хворому дали солодке пиття і погодували сніданком. Стан хворого дещо покращився, відновились свідомість, але залишались загальна слабкість і відчуття нудоти. **Хворий прийняв свій традиційний таблетований арсенал — ЦЗП, гіпотензивний препарат і омнік.**

19.05.2018 о 13 год рівень глікемії дорівнював 3,2 ммоль/л — на консультацію викликаний черговий анестезіолог. Стан хворого оцінений як стан гіпоглікемії. Хворому в/в введено 40 мл 40% розчину глюкози і розпочата в/в краплинна інфузія 400 мл 5% розчину глюкози з додаванням 20 мл 40% розчину глюкози. На фоні інфузії розчину глюкози стан хворого покращився — свідомість в повному обсязі, пітливість купована, загальна слабкість зменшилась.

Через годину після закінчення інфузії розчину глюкози о 15 год рівень глікемії = 2,1 ммоль/л. Хворому в/в струминно введено 40 мл 40% глюкози — стан хворого знову покращився, але залишались скарги на нудоту.

19.05.2018 о 17 год рівень глікемії знизився до 1,6 ммоль/л. Хворому в/в струминно введено 40 мл 40% глюкози. Стан хворого знову покращився.

19.05.2018 о 18 год рівень глікемії = 3,6 ммоль/л. Хворому в/в струминно введено 40 мл 40% розчину глюкози і 8 мг дексаметазону. Через годину, о 19.00, рівень глікемії дорівнював 5,2 ммоль/л. Клінічно гіпоглікемія була усунена.

19.05.2018 о 23 год зареєстрований рецидив гіпоглікемії — 2,0 ммоль/л. Хворому в/в струминно введено 40 мл 40% глюкози і 8 мг дексаметазону. Стан хворого знову покращився і стабілізувався.

20.05.2018 о 2 год ночі рівень глікемії = 4,7 ммоль/л, і, хоча гіпоглікемічні скарги були відсутніми, хворому профілактично в/в було введено 20 мл 40% розчину глюкози.

20.05.2018 о 6 год ранку рівень глікемії становив 5,2 ммоль/л. Стан хворого був задовільним, скарги практично були відсутніми. Була запідозрена кумулятивна дія ЦЗП, і їх прийом був припинений.

20.05.2018 о 12 год рівень глікемії дорівнював 3,5 ммоль/л. Хворого погодували.

20.05.2018 о 17 год рівень глікемії дорівнював 6,7 ммоль/л. Загальний стан хворого не порушений.

21.05.2018 о 6 год ранку рівень глікемії 6,7 ммоль/л. Хворий повернувся до прийому ЦЗП на фоні нормального ентерального харчування, згідно з дієтою № 9.

В подальшому в стаціонарі епізоди гіпоглікемії не повторювались.

Обговорення клінічного випадку

Для того щоб уявити, чи могли ЦЗП зумовити розвиток гіпоглікемії у даного пацієнта, спочатку пригадаємо деякі положення клінічної фармакології ЦЗП, які отримував наш пацієнт.

Глюкофаж (метформін) — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом, не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє такими шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози в печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глюкогенолізу;

- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;

- затримує всмоктування глюкози в кишечнику;

- активує внутрішньоклітинну глікогенсинтезу і таким чином стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтезу, та збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (глюкозо-транспортних білків).

Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації становить близько 2,5 год. У разі застосування метформіну в рекомендованих дозах стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24–48 годин. Із організму метформін виводиться в незміненому вигляді з сечею. Метаболітів метформіну у людини не виявлено. Нирковий кліренс метформіну становить більше 400 мл/хв, що перевищує швидкість клубочкової фільтрації більше ніж у 3 рази. Це вказує на те, що метформін виводиться не тільки за рахунок клубочкової фільтрації, але і за рахунок канальцевої секреції. Після перорального прийому період напіввиведення становить приблизно 6,5 год. У разі порушення функцій нирок нирковий кліренс препарату знижується пропорційно до кліренсу креатиніну, і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну в плазмі крові.

У разі застосування йодовмісних контрастних речовин прийом метформіну слід припинити та не

поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження. Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактат-ацидозу.

Під час проведення хірургічного втручання, яке проводиться під загальною, спінальною або епідуральною анестезією, необхідно припинити застосування метформіну і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування, і лише після повторної оцінки функцій нирок.

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії, однак слід бути обережним при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, наприклад похідними сульфонілсечовини або меглітинідами.

Наш пацієнт саме і отримував подвійну терапію ЦД 2-го типу метформіном і глімепіридом — похідним сульфонілсечовини.

Амарил (глімепірид) — препарат сульфонілсечовини для перорального застосування нового покоління, форма випуску — таблетки по 2, 3, 4 мг.

Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну з бета-клітин підшлункової залози. Стимуляція секреції інсуліну відбувається шляхом закриття АТФ-залежного калієвого каналу мембрани бета-клітини підшлункової залози. Це викликає деполяризацію мембрани бета-клітини і шляхом відкриття кальцієвих каналів призводить до збільшення притоку кальцію в клітину, що, в свою чергу, призводить до вивільнення інсуліну шляхом екзоцитозу. Глімепірид:

- викликає помірну глюкозозалежну стимуляцію секреції інсуліну;
- знижує інсулінорезистентність в периферичних тканинах;
- забезпечує близький до фізіологічного профіль інсулінемії;
- завдяки такому унікальному механізму дії глімепірид характеризується низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, а також є нейтральним по відношенню до збільшення маси пацієнта і навіть сприяє її зниженню;
- на відміну від глібенкламіду глімепірид практично не впливає на АТФ-чутливі канали калію міокардіоцитів, що дозволяє міокарду зберігати здатність адаптації до ішемії (ішемічне прекондиціонування);
- серед усіх препаратів сульфонілсечовини глімепірид здійснює найменший вплив на ішемічне прекондиціонування, що робить його одним із найоптимальніших для хворих на ЦД та ішемічну хворобу серця;
- сприяє збільшенню синтезу NO клітинами ендотелію, що проявляється вираженим антиішемічним ефектом порівняно з глібенкламідом;
- має антиагрегантний ефект, а також підвищує рівень адіпонектину і сповільнює ріст атеро-

склеротичної бляшки порівняно з глібенкламідом і гліклазидом.

Таким чином, глімепірид — це препарат з подвійним механізмом цукрознижувальної дії і позитивним кардіоваскулярним плейотропним ефектом. Препарат метаболізується в печінці і виводиться — 58 % з сечею і 35 % з калом. Середній основний період напіввиведення становить приблизно від 5 до 8 год. Застосування препарату протипоказане хворим з тяжкими порушеннями функцій нирок або печінки. У разі нерегулярного харчування або пропуску прийому їжі препарат амарил (глімепірид) може викликати гіпоглікемію. Лікування пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази препаратами сульфонілсечовини може призвести до розвитку гемолітичної анемії.

Передозування може призводити до гіпоглікемії, яка триває від 12 до 72 год, і після першого полегшення гіпоглікемія може виникати повторно. Симптоми гіпоглікемії можуть проявитися через 24 год після застосування препарату.

Таким чином, у даного хворого були допущені помилки під час проведення цукрознижувальної терапії комбінацією двох препаратів з різними механізмами цукрознижувальної дії. Проведення оперативного втручання на нирках під аналгоседацією могло призвести до тимчасових порушень функцій нирок. Серед недоліків лікування можна виділити декілька аспектів для дискусії, а саме:

- не було враховано порушення дієти — тимчасове голодування, пов'язане з проведенням анестезії і оперативного втручання, і часткове обмеження прийому їжі в післяопераційному періоді;
- не був тимчасово (на період оперативного втручання) відмінений метформін, як рекомендується в інструкції із застосування;
- не було враховане можливе погіршення функцій нирок в післяопераційному періоді, що могло призвести до накопичення метформіну в крові і посилення його гіпоглікемічної дії;
- не був прийнятим до уваги той факт, що сама комбінація метформіну з похідними сульфонілсечовини (амарилом) може зумовлювати розвиток гіпоглікемії;
- помилкове поновлення цукрознижувальної терапії відразу після перенесеного першого епізоду гіпоглікемії (19.05.2018 о 06.37 — 1,6 ммоль/л).

Висновки

1. Підтримка оптимального рівня глікемії в післяопераційному періоді після відміни ЦЗП є досить складним завданням і вимагає від лікарів знань клінічної фармакології таблетованих ЦЗП і чіткої взаємодії лікуючого лікаря і пацієнта.
2. У день оперативного втручання таблетовані ЦЗП застосовувати не слід; якщо таблетки були прийняті випадково, то під час всього періоду голодування необхідно забезпечити в/в введення розчинів глюкози.
3. Якщо в післяопераційному періоді ентеральне харчування протягом декількох днів буде неможли-

вим, то хворий повинен бути переведений на інсулін короткої дії під контролем рівня глікемії.

4. Якщо хворі залишаються на таблетованих ЦЗП, то після їх відміни в день операції їх прийом поновлюють тільки після повного відновлення повноцінного ентерального харчування; як правило, це не раніше 48 год після їх відміни, за умови відсутності погіршення функцій нирок.

5. Чітких рекомендацій стосовно відміни і призначення кожного конкретного ЦЗП в післяопераційному періоді немає — необхідно керуватись інструкцією із застосування препарату.

6. У наведеному клінічному випадку основною причиною розвитку критичної гіпоглікемії слід вважати неврахування клінічної фармакології сучасних ЦЗП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Гаврилова А.Е., Смирнов В.В. Гипогликемический синдром: причины, диагностика // Медицина неотложных состояний. — 2011. — № 4(35). — С. 98-107.

2. Забусов А.В., Ермолаева Н.М., Жбанников П.С. Гипогликемический синдром в экстренной реаниматологической практике // Медицина неотложных состояний. — 2008. — № 4(17). — С. 155-156.

3. Маньковский Б.Н. *Nota bene: гипогликемия! Диабетический практикум — работа над ошибками* // Здоров'я України. — 2017. — № 1(37), тематичний номер, березень 2017 р. — С. 42-43.

4. Шлапак І.П., Маньковський Б.М., Галушко О.А., Кондрацька І.М. Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога. — К., 2016. — 294 с.

5. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 // *Diabetes Care*. — 2019 Jan. — 42(Suppl. 1). — S61-S70. doi: 10.2337/dc19-S006. Review. PubMed PMID: 30559232.

6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018 // *Diabetes Care*. — 2018 Jan. — 41(Suppl. 1). — P. S7-S12. doi: 10.2337/dc18-S001.

7. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia // *Diabetes Care*. — 2005 May. — 28(5). — P. 1245-9. Review. PubMed PMID: 15855602.

Отримано 15.01.2019 ■

Бондарь М.В., Пилипенко М.Н., Галушко А.А., Овсиенко Т.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Осложненное течение сахарного диабета: в центре внимания гипогликемия (лекция с демонстрацией клинического наблюдения)

Резюме. В статье приведены данные об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении гипогликемии как частого неотложного состояния в случае сахарного диабета. Перечислены основные причины возникновения гипогликемического синдрома, а также врачебные ошибки, которые обуславливают возникновение этого осложнения в практике анестезиологии и интенсивной терапии, указаны методы его предупреждения. В конце статьи представлено собственное клиническое наблюдение

длительного резистентного к лечению эпизода гипогликемии у больного с сахарным диабетом 2-го типа в послеоперационном периоде на фоне постоянного приема сахароснижающих препаратов и обсуждение этого случая.

Ключевые слова: сахарный диабет; инсулин; глюкагон; сахароснижающие препараты; гипогликемия; скрытая гипогликемия; ночная гипогликемия; медикаментозно-обусловленная гипогликемия

M.V. Bondar, M.M. Pylypenko, O.A. Halushko, T.V. Ovsienko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Complications of diabetes mellitus: focus on hypoglycaemia (lecture with a clinical case)

Abstract. The article presents data on the aetiology, pathogenesis, clinical pattern, diagnosis, and treatment of hypoglycaemia as a frequent emergency in diabetes mellitus. The main causes of hypoglycaemic syndrome, as well as medical errors that cause this complication in the practice of anaesthesiology and intensive care and the methods for its prevention are considered in this paper. At the end of the article, we present our own clinical observa-

tion of a long-term episode of hypoglycaemia resistant to treatment in a patient with type 2 diabetes mellitus. In the postoperative period, the patient had constantly taken antidiabetic drugs, which caused complications, that is discussed in this case report.

Keywords: diabetes mellitus; insulin; glucagon; hypoglycaemic drugs; hypoglycaemia; latent hypoglycaemia; nocturnal hypoglycaemia; drug-induced hypoglycaemia