



ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор

Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

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

Списанието се обработва в БД

БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Л. Лазаров. Фармакологични ефекти на tribulus terrestris</i>	3
---	---

РЕФЕРАТИ

Метформин през 2019 г.	12
Лечение на дислипидемията – преглед на препоръките на Американската сърдечна асоциация и Американската колегия по кардиология за поведение при дислипидемия от 2018 г.	19
Грижа за пациента със захарен диабет в края на живота му	23
Клинични цели при интерпретиране на резултатите от продължителното глюкозно мониториране – препоръки от Международния консенсус относно „времето в нормогликемия“ (2019 г.)	28
Поведение при бременни жени със захарен диабет – стандарт в грижите при пациенти със захарен диабет на Американската диабетна асоциация	36
Гликемичен контрол в родилното отделение – препоръки на Обединените британски диабетни общности за болнични грижи – 2017 г.	47

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 3/2019

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник д-р *М. Боянова*
Езикова редакция *И. Митева*
Страниране *М. Александрова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

e-mail: miravankova@abv.bg

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ НА TRIBULUS TERRESTRIS**Л. Лазаров***Катедра по фармакология и токсикология, МУ – София*

Резюме. *Tribulus terrestris* L. (бабини зъби) е едногодишно растение от сем. Zygophyllaceae, широко разпространено в целия свят, приспособено да расте в сухи места. Билката е позната и използвана от древността за лечение на различни заболявания. Смята се, че тя има диуретична, афродизиачна, имуномодулираща, антидиабетна, хиполипидемична, кардиотонична, хепатопротективна, противовъзпалителна, аналгетична, спазмолитична и др. активност. Това оправдава извършената обширна изследователска дейност за доказване на биологичната и фармакологичната активност на нейните екстракти. Изследванията върху активните субстанции, съдържащи се в билката (флавоноиди, гликозиди, стероидни сапонини и алкалоиди), ще доведе до по-детайлно изясняване на тези ефекти. Необходими са повече изследвания на молекулярно ниво за по-нататъшно разбиране на механизмите, чрез които тя променя болестното състояние.

Ключови думи: *Tribulus terrestris*, фармакология, медицински приложения, фитохимикали

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF TRIBULUS TERRESTRIS**L. Lazarov***Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University – Sofia*

Abstract. *Tribulus terrestris* L. (also known as “grandmother's teeth”) is an annual plant belonging to the Zygophyllaceae family, which is widely disseminated around the world and grows mainly in dry regions. Since ancient times, the herb has well been known for its therapeutic quality and has been used for the treatment of various diseases. It is believed that the plant extract exhibits diuretic, immunomodulatory, antidiabetic, hypolipidemic, cardiotonic, hepatoprotective, anti-inflammatory, analgesic, spasmolytic and other activities. Thus, much effort has been made to explore its biological and pharmacological activities. Studies on the effects of the active ingredients of the herb

(flavonoids, glycosides, steroidal saponins and alkaloids), including such on molecular level, would shed some light on the mechanism by which these plants exhibit their therapeutic effects.

Key words: *Tribulus terrestris*, pharmacology, medical use, phytochemicals

Tribulus terrestris е едногодишно тревисто растение (семейство Zygophyllaceae) (ТТ), което се използва от дълго време както в индийската, така и в китайската медицина за лечение на различни заболявания. Различните му части съдържат различни химични вещества, които са важни за медицината, като флавоноиди, гликозиди, стероидни сапонини и алкалоиди. Има диуретична, афродизиачна, имуномодулираща, антидиабетна, хиполипидемична, кардиотонична, хепатопротективна, противовъзпалителна, аналгетична, спазмолитична и друга активност.

През последните няколко десетилетия е извършена обширна изследователска дейност за доказване на биологичната и фармакологичната активност на неговите екстракти.

Стероидните сапонини на *Tribulus terrestris* L. (Zygophyllaceae) се считат за основен фактор, отговорен за биологичната активност на продуктите, получени от това растение. Активността зависи от концентрацията и състава на активните сапонини, което от своя страна се влияе от географския произход на растителния материал. В изследването си Dinchev et al. използват проби от *T. terrestris*, събрани в България, Гърция, Сърбия, Македония, Турция, Грузия, Иран, Виетнам и Индия, и ги анализират чрез LC-ESI/MS/MS за наличие и концентрация на протодиосцин, прототрибестин, псевдопротодиосцин, диосцин, трибестин и трибулозин. Флавоноидният рутин също е включен в изследването.

Резултатите показват ясно изразени разлики в съдържанието на тези съединения в зависимост от района на вземане на проби, изследваната част на растението и етапа на развитието му. Пробите от България, Турция, Гърция, Сърбия, Македония, Грузия и Иран показват сходен химичен профил. Виетнамските и индийските проби показват напълно различен химически профил. Липсват прототрибестин и трибестин, докато трибулозин присъства в големи количества. Най-вероятно виетнамските и индийските проби принадлежат към друг хемотип, който все още предстои да бъде изследван и характеризиран [1].

Афродизиачна активност

Adaikan et al. съобщават, че екстрактът от ТТ проявява проектилен ефект върху гладките мускули на кавернозното тяло при зайци *ex vivo* след перорално лечение в дози от 2,5, 5 и 10 mg/kg телесно тегло за 8 седмици. Повишеният релаксиращ ефект се дължи на увеличаване на отделянето на азотен оксид от ендотела и в нервните окончания, което може да обясни неговите претенции като афродизиак. Singh et al. [2] оценяват приложението на лиофилизиран воден екстракт от изсушените плодове на ТТ (LAET) в дози от 50 и 100 mg/kg телесно тегло като сексуален стимулатор при лечението на сексуална дисфункция при мъжки плъхове. Наблюдавано е зависимо от дозата подобрене на сексуалното поведение при лечението с LAET, което е по-ясно изразено при хроничното му приложение.

Наблюдава се и значително повишаване на серумните нива на тестостерон. Тези констатации потвърждават традиционната употреба на ТТ като стимулатор при сексуалната дисфункция при мъжете. Етаноловият екстракт от ТТ проявява защитен ефект срещу увреждане на тестисите, предизвикано от кадмий [3]. Защитният ефект, изглежда, е медиран директно или чрез инхибиране на тестикуларната тъканна пероксидация чрез антиоксидантна и метална хелатираща активност или чрез стимулиране на производството на тестостерон от лайдиговите клетки. ТТ екстракт (100-300 mg/l), използван за лечение в рибна колония, показва, че е ефективен за увеличаване дела на мъжките в популацията [4]. Установено е, че тестисите от риби, третирани с екстракт от ТТ, показват всички етапи на сперматогенезата с подобрен растеж при рибите *Poecilia reticulata*. Двата основни компонента на сапониновата фракция от ТТ, а именно протодиосцин и протограцилин, са отговорни за наблюдаваната биологична активност като афродизиак [5]. Предполага се, че протодиосцинът действа чрез увеличаване превръщането на тестостерона в дихидротестостерон.

В допълнение Neychev и Mitev (2015) установяват, че е необходимо разкриване на нови механизми, различни от досегашната хипотеза, че тези ефекти се дължат на андроген-повишаващите свойства на *Tribulus terrestris*. Доказателства от експериментални проучвания при животни говорят за възможен азотен оксид-зависим механизъм, отговорен за афродизиачната и про-сексуална активност на *Tribulus terrestris* [6].

Антидиабетна активност

Съществуват значителен брой доказателства, предполагащи връзка между намалените плазмени нива на тестостерон и диабет тип 2 и инсулиновата резистентност. Хипогонадните мъже са в по-голям риск за развитие на диабет. Ниските нива на тестостерон предхождат повишаването на стойностите на глюкоза, инсулин, $\text{HbA}_{1\text{C}}$ и могат да бъдат използвани за предвиждане появата на диабет. Лечението на пациенти с рак на простатата чрез хирургична или медицинска кастрация влошава инсулиновия и гликемичния контрол, показвайки връзка между тестостероновия дефицит, появата на инсулинова резистентност и диабет тип 2. Андроген субституиращата терапия при хипогонадни мъже подобрява инсулиновата чувствителност, глюкозата на гладно и нивата на $\text{HbA}_{1\text{C}}$. Предполага се, че андрогенният недостиг е свързан и с повишаване отлагането на висцерална мастна тъкан, която играе роля на ендокринен орган, продуциращ провъзпалителни цитокини, което може да доведе до ендотелна дисфункция и съдово заболяване. Андрогенният дефицит отново е таргет за научни изследвания в медицината.

Тестостероновата терапия трябва да се обсъжда само при случаите с доказан андрогенен дефицит.

Сапонините от ТТ притежават хипогликемични свойства. ТТ значително намалява нивото на серумната глюкоза, серумните триглицериди и серумния холестерол [7]. Отварата от ТТ показва инхибиране на глюконеогенезата при мишки [8, 9].

Аналгетична активност

Аналгетичната активност на ТТ е била изследвана върху мъжки мишки, като се използват формалин и tail flick test. Проучването е показало, че метаноловият екстракт на ТТ има аналгетична активност в доза 100 mg/kg. Ефектът от екстракта е по-слаб от морфина и по-силен от ацетилсалициловата киселина и при двата теста. Предварителното третиране на животните с антагонист на опиоидните рецептори – naloxone, не е променило аналгетичния ефект на екстракта, следователно опиоидните рецептори не участват в действието му. Трябва да се търсят други механизми, обясняващи аналгетичния ефект. Резултатите от изследването са показали и по-слаб улцерогенен потенциал в сравнение с индометацин при опитите с животни [10].

Активност в централната нервна система (ЦНС)

Опити върху швейцарски албино мишки са демонстрирали антидепресивна и анксиолитична активност при прилагане на 260 mg/kg таблетка Rasayana Ghana, съдържаща три различни билки, включително *Tribulus terrestris* (плод и корен). Предполага се, че харминът, алкалоид, присъстващ в състава на ТТ, оказва антидепресивно и анксиолитично действие. Harmine е инхибитор на моноаминооксидазата (MAO) и по този начин повишава нивото на допамин в мозъка [11].

Хиполипидемична активност

Водният екстракт от плодовете на ТТ е изследван за хиполипидемична активност върху плъхове Wistar. Установено е, че доза от 580 mg/kg от екстракта намалява хиперлипидемията чрез намаляване на холестерола, триглицеридите, липопротеините с ниска плътност (LDL) и увеличаване нивата на липопротеините с висока плътност (HDL) в кръвта. Хиполипидемичната активност може да се дължи на наличието на фенолни съединения, водещо до повишена активност на липазите в мускулите и понижена активност в мастната тъкан, като по този начин показва, че плазмените триглицериди се използват за производство на енергия от мускулите, а не за съхраняване на енергия от мастната тъкан [12]. Ефектът на екстракт от ТТ в доза 5 mg/kg дневно в продължение на 8 седмици върху липидния профил е бил проучен при новозеландски зайци, хранени с богата на холестерол диета [13].

Сапонините от ТТ са били изследвани и върху индуцирана от диетата хиперлипидемия при мишки за техния превантивен и терапевтичен ефект. Превантивният ефект се демонстрира с намаляване на нивата на серумния общ холестерол и LDL холестерола [14].

Антибактериална активност

Екстракти от всички части на ТТ са били изследвани за антибактериална активност. Интересно е да се отбележи, че екстракти от турски, ирански, иракски ТТ са показали висока антибактериална активност срещу много грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, като *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др., а при йеменски ТТ не се е

наблюдавала антибактериална активност. Това най-вероятно се дължи на различния състав на ТТ в зависимост от географския източник и методите на изследване [15,16].

Противовъзпалителна активност

Етаноловият екстракт на ТТ инхибира експресията на цикло-оксигеназа-2 (COX-2) и индуцируема синтаза на азотен оксид (iNOS) в стимулирани с липополизахарид RAW264.7 клетки. Той също потиска експресията на провъзпалителни цитокини, като тумор-некротичен фактор-алфа (TNF- α) и интерлевкин (IL-4) в макрофагова клетъчна линия. Така етаноловият екстракт на ТТ инхибира експресията на медиатори, свързани с възпалението, и експресия на провъзпалителни цитокини, което има благоприятен ефект върху различни възпалителни състояния [17].

Активност при сърдечни нарушения

Сапониновата фракция от това растение показва значителни ефекти при лечението на различни сърдечни заболявания, включително хипертония, коронарна болест на сърцето, миокарден инфаркт, церебрална атеросклероза и тромбоза. Водният екстракт от плодове на ТТ има значителни инхибиторни ефекти върху ацетилхолинестеразата *in vitro*. Показано е, че метаноловите и водните екстракти на ТТ притежават значителна антихипертензивна активност чрез директна артериална релаксация на гладките мускули и мембранна хиперполяризация при спонтанно хипертонични плъхове. ТТ също така, изглежда, че защитава сърдечните клетки и може дори да подобри сърдечната функция след сърдечен удар [18].

Диуретична активност

Диуретичните свойства на ТТ се дължат на големите количества нитрати и етерични масла в плодовете и семената му. Диуретичната активност може да се дължи и на присъствието на калиеви соли във висока концентрация. Ali et al. тествали водния екстракт от плодове и листа на ТТ върху плъши диуретичен модел. Водният екстракт от ТТ, при перорална доза от 5 g/kg, предизвиква повишена диуреза, която е малко по-висока от тази на фуроземид. Кон-

центрациите на натрий и хлорид в урината са повишени. Повишеният тонус на гладката мускулатура, заедно с диуретичната му активност спомага за задвижване на камъните по уринарния тракт [19]. Saurabh et al. предполагат, че диуретичното действие на ТТ го прави полезен като антихипертензивно средство.

Имуномодулаторна активност

Сапонините, изолирани от плодовете на ТТ, довеждат до зависещо от дозата увеличение на фагоцитозата, което показва стимулиране на неспецифичен имунен отговор. Алкохолен екстракт от цялото растение на ТТ показва значително дозозависимо увеличение на титъра на хуморални антитела и реакция на свръхчувствителност от забавен тип, т.е. – повишен специфичен имунен отговор [20].

Противотуморна активност

Kumar et al. са установили, че воден екстракт от корени на ТТ, създава значителна радиозащита в доза 800 mg/kg, прилага на орално седем дни преди облъчване с гама-лъчи. Предварителната обработка с екстракт от ТТ инхибира причиненото от радиацията изчерпване на глутатион и намаляване нивото на липидна пероксидация в черния дроб на мишки [21].

Сапонини, изолирани от ТТ, са били проучвани за тяхната цитостатична/цитотоксична активност върху човешките фибробласти. Ефектите се определят чрез включване на 3H-thymidine за оценка на жизнеспособността и пролиферацията на клетките. Сапонините показват зависимо от дозата намаляване на включването на 3H тимидин в ДНК, което води до намалена пролиферация и индуциране на апоптозата [22].

Заклучение

Въпреки че билката се е използвала широко през вековете, в момента се натрупват научни доказателства за нейната фармакологична активност. Необходими са повече изследвания на молекулярно ниво за по-нататъшно разбиране на механизмите, чрез които тя променя болестното състояние. Фармакологичните експерименти, провеждани с растението, трябва да се разширят до

ниво на клинични изпитвания, за да могат евентуално да се генерират нови лекарствени средства.

Благодарност

Тази публикация е подкрепена от Министерство на образованието и науката по Националната програма за научни изследвания „Млади учени и постдокторанти“.

This work is supported by the Bulgarian Ministry of Education and Science under the National Program for Research “Young Scientists and Postdoctoral Students”.

Библиография

1. Dinchev D, Janda B, Evstatieva L, et al. Distribution of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* from different geographical regions. *Phytochemistry*, 2008, 69(1), 176-186.
2. Adaikan PG, Gauthaman K, Prasad RN. Proerectile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosum. *Ann Acad Med*, 2000; 29:22-6.
3. Singh S, Nair V, Gupta YK. Evaluation of the aphrodisiac activity of *Tribulus terrestris* Linn. In sexually sluggish male albino rats. *J Pharmacol Pharmacother*, 2012; 3:43-7.
4. Rajendar B, Bharavi K, Rao GS, et al. Protective effect of an aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* Linn on cadmium-induced testicular damage. *Indian J Pharmacol*, 2011; 43:568-73.
5. Kavitha P, Ramesh R, Subramanian P. Histopathological changes in *Poecilia latipinna* male gonad due to *Tribulus terrestris* administration. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2012, 48:306-12.
6. Neychev V, Mitev V. Pro-Sexual and Androgen Enhancing Effects of *Tribulus terrestris* L.: Fact or Fiction. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179, 345-355.
7. Li M, Qu W, Wang Y, et al. Hypoglycemic effect of saponin from *Tribulus terrestris*. *Zhong Yao Cai*, 2002; 25:420-2.
8. Li M, Qu W, Chu S, et al. Effect of the decoction of *Tribulus terrestris* on mice gluconeogenesis. *Zhong Yao Cai*, 2001, 24, 586-8.
9. Amin A, Lotfy M, Shafiullah M, et al. The protective effect of *Tribulus terrestris* in diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1084, 391-401.
10. Heidari MR, Mehrabani M, Pardakhty A, et al. The analgesic effect of *Tribulus terrestris* extract and comparison of gastric ulcerogenicity of the extract with indomethacin in animal experiments. *Ann N Y Acad Sci*, 2007; 1095:418-27.
11. Deole YS, Chavan SS, Ashok BK, et al. Evaluation of antidepressant and anxiolytic activity of *Rasayana Ghana* tablet (a Compound Ayurvedic formulation) in albino mice. *Ayu*, 2011; 32:375-9.
12. Khan S, Kabir H, Jalees F, et al. Antihyperlipidemic potential of fruits of *Tribulus terrestris* linn. *Int J Biomed Res*, 2011; 2:98-101.

13. Tuncer MA, Yaymaci B, Sati L, et al. Influence of *Tribulus terrestris* extract on lipid profile and endothelial structure in developing atherosclerotic lesions in the aorta of rabbits on a high-cholesterol diet. *Acta Histochem*, 2009; 111:488-500.
14. Chu S, Qu W, Pang X, et al.. Effect of saponin from *Tribulus terrestris* on hyperlipidemia. *Zhong Yao Cai* 2003; 26:341-4.
15. Al-Bayati FA, Al-Mola HF. Antibacterial and antifungal activities of different parts of *Tribulus terrestris* L. growing in Iraq. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008; 9:154-9.
16. Mohammed MJ. Biological Activity of Saponins Isolated from *Tribulus terrestris* 0(Fruit) on Growth of Some Bacteria. *Tikrit J Pure Sci*, 2008; 13.
17. Oh JS, Baik SH, Ahn EK, et al. Anti-inflammatory activity of *Tribulus terrestris* in RAW264.7 Cells. *J Immunol*, 2012, 88, 54.2.
18. Zhang S, Li H, Xu H, et al. Effect of gross saponins of *Tribulus terrestris* on cardiocytes impaired by adriamycin. *Yao Xue Xue Bao*, 2010, 45, 31-6.
19. Al-Ali M, Wahbi S, Twaij H, et al. *Tribulus terrestris*: Preliminary study of its diuretic and contractile effects and comparison with *Zeamays*. *J Ethnopharmacol*, 2003, 85, 257-60.
20. Tilwari A, Shukla NP, Devi U. Effect of five medicinal plants used in Indian system of medicines on immune function in Wistar rats. *Afr J Biotechnol*, 2011, 10, 16637-45.
21. Kumar M, Panwar M, Samarth R, Kumar A. Evaluation of radiomodulatory influence of *Tribulus terrestris* Root extract against gamma radiation: Hematological, Biochemical and cytogenetic alterations in swiss albino mice. *Pharmacologyonline* 2009; 1:1214-28.
22. Neychev VK, Nikolova E, Zhelev N, Mitev VI. Saponins from *Tribulus terrestris* L. are less toxic for normal human fibroblasts than for many cancer lines: Influence on apoptosis and proliferation. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007; 232:126-33.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Людмил Лазаров, дм

Катедра по фармакология и токсикология

Медицински факултет, МУ – София

☎ 0897 844 134

РЕФЕРАТИ

МЕТФОРМИН ПРЕЗ 2019 Г.

Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA. 2019; 321(19):1926-1927.

Метформин е първо средство на избор при лечение на захарен диабет тип 2. Това е и най-изписваният антидиабетен медикамент по света, като монотерапия или като компонент от разнообразни терапевтични схеми. Още през 1950 г., след като е извлечен от растителен субстрат, този бигванид е широко употребяван, заедно с още два представителя на класа, но поради зачестилите случаи на лактатна ацидоза всички бигваниди са изтеглени от пазара. През 1995 г. метформин отново стъпва на фармацевтичния пазар поради доказателства, че той е безопасен, а и много ефективен глюкозопонижаващ медикамент. Метформин безспорно е едно от най-силните оръжия срещу диабета, но само в опитни ръце той може да разгърне ползите си напълно безопасно – неговата доза, начин на приложение и противопоказания за изписване трябва да се вземат под внимание от всеки лекар.

Механизъм на действие

Метформин действа върху хепатоцитите, като потиска глюконеогенезата. Той блокира редукионните системи на нивото на митохондриите. Механизмът му на действие, след толкова години употреба, все още не е напълно уточнен. Например той спада и към групата на инсулиновите очувствители, а се смята и че част от ефектите му се осъществяват на нивото на тънкочревния лумен.

Клинична употреба

Метформин е показан за лечение на захарен диабет тип 2. Той подобрява гликемичния контрол, без да предизвиква покачване на телото. При употребата му на практика липсва риск от хипогликемия. Той намалява абсолютния риск от миокарден инфаркт със 7% при пациенти с новооткрит захарен диабет тип 2 и наднормено тегло. В проучването са сравнени 342 пациенти с диабет на метформин срещу 411 на диета. Така се доказва сър-

дечно-съдовата полза при използването на метформин. Проучването датира от 1977 г. (1977-1991 г.). От съвременна гледна точка такова проучване би се определило като слабо, с твърде малък брой участници. Нещо повече, в проучването е имало и трето рамо – пациенти, лекувани със СУП, към който е добавен метформин – в това рамо се отчита повишена смъртност. Вероятно това е чиста случайност, като се има предвид дългогодишният опит с лекарството и липсата на алармиращи съобщения в тази насока. Въпреки това ползата от медикамента би следвало да бъде доказана в по-големи клинични проучвания.

Прилагането на метформин при пациенти с предиабет намалява риска от преход към изявен захарен диабет (намаляване на абсолютния риск със 7,2%). С него се постига умерено понижение на телесното тегло. **Има налични доказателства и за приложението на метформин при синдром на поликистозните яйчници и при гестационен захарен диабет.** Липсват доказателства относно намаляване на риска от рак и забавяне на стареенето – ефекти, описвани като плейотропни в близкото минало*.

Безопасност

След близо 60 години клиничен опит с медикамента метформин се смята за напълно безопасен. Едно важно изключение е рискът от лактацидоза. Метформин повишава нивата на лактата в кръвта. Нивото на лактата може да се отчете като повишено и при липса на клинично изявена лактацидоза, а при употреба на много високи дози метформин, особено на фона на хипоксемично състояние, той може да причини лактацидоза. При всички пациенти с повишен риск от лактацидоза – нарушена чернодробна функция, сърдечна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност, той не бива да се прилага. Това най-вече се отнася за случаите на умерено и тежко нарушена органна функция (декомпенсация). Леките форми (стадии, класове) на чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност вече не се смятат за противопоказания за употребата му.

В табл. 1 е представена най-важната клинична информация за метформин.

*Навсякъде в рефератите подчертаванията в *Italic* са на референта

Таблица 1. Клинична употреба на метформин – начална доза, чести пречки, противопоказания

Метформин – първо средство на избор за лечение на захарен диабет тип 2	
Начало на лечението	
Започнете с 500 mg веднъж дневно по време на хранене	Алтернативно използвайте таблетни форми с удължено освобождаване за намаляване на страничните ефекти от ГИТ
Повишавайте дозата плавно до достигане на 2000 mg дневно, ако се толерира	За намаляване на гастроинтестиналните смущения прилагайте таблетна форма с удължено освобождаване; при оплаквания от ГИТ, по-добре намаляйте дозата, но не спирайте медикамента
Чести пречки при употреба на метформин	
Симптоми от ГИТ	Намаляйте дозата до отминаване на симптомите; помислете за преминаване към таблетни форми с удължено освобождаване
Нарушена бъбречна функция	Използвайте при $eGFR \geq 45 \text{ mL/min}$; Да не се започва при $eGFR 30\text{--}45 \text{ mL/min}$; ако метформин вече е започнат, дозата да се редуцира до половината от максималната; не използвайте при $eGFR < 30 \text{ mL/min}$
Сърдечна недостатъчност	Допустимо е прилагането на метформин при стабилна, хронична сърдечна недостатъчност. Не използвайте метформин при декомпенсирана сърдечна недостатъчност и обективни данни за органна хиперфузия (например чернодробна, бъбречна, мозъчна хиперфузия)
Чернодробна недостатъчност	Допустима е употребата на метформин при леко нарушена чернодробна функция (включително при леко повишени АСАТ и АЛАТ, но при условие че чернодробната функция е интактна, например при неалкохолна стеатозна болест). Не прилагайте метформин при умерено и тежко нарушена чернодробна функция и при остра чернодробна недостатъчност

В табл. 2 са изброени алтернативни медикаменти в случай на налични противопоказания за приложение на метформин.

Таблица 2. Алтернативни антидиабетни лекарства (по препоръките на АДА за фармакологично лечение на захарен диабет тип 2)

Лекарствен клас	Ползи и силни страни	Рискове и слаби страни
Инхибитори на натриево-глюкозния симпортер-2 (SGLT-2 инхибитори)	Сърдечно-съдова полза; отслабване на тегло	Висока цена; чести генитоуринарни инфекции; риск от ампутации (<i>предимно на пръстите</i>); риск от фрактури; риск от еугликемична диабетна кетоацидоза
Рецепторни агонисти на глюкагон-подобния пептид 1 (GLP-1)	Сърдечно-съдова полза; отслабване на тегло	Висока цена; инжекционни препарати; странични ефекти от ГИТ; риск от панкреатит; <i>риск от медуларен карцином</i>
Инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4)	Добра поносимост; почти без странични ефекти	Висока честота; по-умерен глюкозопонижаващ ефект; няма доказана сърдечно-съдова полза; риск от панкреатит; риск от панкреатит; риск от сърдечна недостатъчност с някои представители от класа
Сулфанилурейни препарати (СУП)	Ниска цена (<i>съотносително клас, силно препоръчван от СЗО</i>)	Наддаване на тегло; риск от хипогликемия (<i>заедно с инсулиновите препарати, СУП са с най-висок риск от хипогликемия</i>); няма доказана сърдечно-съдова полза
Тиазолидиниони	Ниска цена; възможно е полза след преживян инсулт	Наддаване на тегло; оток; сърдечна недостатъчност; фрактури; риск от рак на пикочния мехур

Противопоказания и съображения

Неотдавна Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) промени раздела, описващ противопоказанията за приложение на метформин. Терапията с метформин не може да се започва при $eGFR < 45 \text{ ml/min}$. Тя може обаче да бъде продължена при $eGFR$ между 45 и 30 ml/min , ако медикаментът се приема от пациента вече в намалена доза. Метформин е противопоказан за употреба при $eGFR < 30 \text{ ml/min}$. Метформин не е нефротоксичен медикамент. При остра бъбречна недостатъчност той предизвиква лактатна ацидоза, поради това че се екскретира през бъбрека и в случаите на нарушена бъбречна функция достига ексцесивни нива в кръвта.

Дълги години се смяташе, че метформин не бива да се предписва във всички случаи на сърдечна недостатъчност, неза-

висимо кой клас по NYHA е тя. Към момента концепцията е променена. При лека и умерена по степен сърдечна недостатъчност (*вероятно това са клас I и II NYHA*) метформин, изглежда, е безопасен. При запазена перфузия на органите – липса на обективни данни за чернодробна, бъбречна, периферносъдова, мозъчна хипоперфузия, метформин може би е безопасен. Острата сърдечна недостатъчност и тежката, декомпенсирана сърдечна недостатъчност в момента са единствените абсолютни противопоказания за приложение на метформин, що се отнася до противопоказанието „сърдечна недостатъчност“. Според FDA метформин не бива да се изписва при пациенти с остра сърдечна недостатъчност, „по-точно при сърдечна недостатъчност, съчетана с хипоксемия и органна хипоперфузия“. FDA отбелязва и високия риск при прилагане на метформин при остра чернодробна недостатъчност, при която се създават условия за лактацидоза.

Поради възможността от увреждане на бъбречната функция при приложение на контрастни вещества етикетът на FDA гласи: метформин да бъде спиран при всички пациенти, на които предстои контрастно изследване, ако тяхната eGFR е < 30 ml/min; ако имат анамнеза за сърдечна недостатъчност (*която обичайно се съчетава с намалена бъбречна функция, особено при декомпенсирана сърдечна недостатъчност*); анамнеза за чернодробна недостатъчност; анамнеза за алкохолизъм.

Други пречки при употреба на метформин

Метформин е причина за неприятни стомашно-чревни оплаквания при 25% от всички пациенти, по-точно – диария и гадене. Има доказателства, макар и оскъдни, че ако се започне с най-ниската начална доза от 500 mg дневно и се титрира постепенно, или пък се избере таблетна форма с удължено освобождаване, тези странични ефекти се свеждат до минимум. Дозата трябва да се титрира през няколко седмици до достигане на максимална дневна доза 2000 mg, разделена в два приема. Не се препоръчва прилагането на доза, по-голяма от 2550 mg дневно, тъй като повечето клинични проучвания достигат до тази максимална дневна доза. При поява на смущения от ГИТ е важно лекарят да комуникира с пациента, да намери най-ниската поносима доза, да направи всичко възможно, за да се продължи медикаментът, макар и

в по-ниска доза. Някои пациенти намират и други пречки в употребата на метформин – цената, големината на таблетката, мизерията на таблетката.

Алтернативни медикаменти

От известно време на фармацевтичния пазар има по-нови лекарствени класове. Те за разлика от метформин имат доказана сърдечно-съдова полза в големи, рандомизирани клинични проучвания – еталон за високо качество и голяма значимост на доказателствата. Данните за сърдечно-съдовите ползи от метформин, както стана ясно по-горе, се базират на твърде малка бройка пациенти.

Редакционен коментар

Независимо че сърдечно-съдовата полза от метформин е доказана в проучване отпреди 30 години, с твърде скромна бройка включени пациенти, той остава на първа линия във всички препоръки на ADA, AACE, EASD и много други водещи организации по изучаване на диабета. Първо, той е официално одобрен за превенция на диабета; второ – с него се постига редукция на тегло, около 3-4 кг, сравнима с постиганата с някои класове медикаменти, одобрени от FDA за редукция на тегло (например GLP-1 RA); за тези медикаменти редукцията на тегло е основна индикация, докато за метформин – страничен полезен ефект. По-новите GLP-1 RA обещава да бъдат по-успешни в редукцията на тегло, а сърдечно-съдовите им ползи са добре документирани. SGLT-2 инхибиторите също имат доказани сърдечно-съдови ползи. Редукцията на тегло с тази група медикаменти може би не е физиологична, но ако бъдат включени, преди гликемията да стане „токсична“, или дори в предиабетната фаза, може би ще упражнят своите ползи, без да предизвикват гликозурия, урогенитални инфекции и еугликемична кетоацидоза. Те би следвало да се предписват при всички пациенти със сърдечна недостатъчност (клас I и II по NYHA за България), при всички с хронично бъбречно заболяване поради доказаните си нефропротективен ефект, и може би, повече при мъже, отколкото при жени, тъй като мъжете първично са с по-нисък риск от остеопороза. GLP-1 RA са най-подходящи при пациентите с диабет и едно-, дву- и триклонова

коронарна болест. Независимо че проучването Look Ahead не доказва полза от повлияването на всички модифицируеми рискови фактори – контрол на артериалната хипертония, на дислипидемията, редукция на теглото със 7% от изходното, здравословно хранене и спорт, след което честотата на сърдечно-съдовите събития не се изменя, все пак новите класове медикаменти обещаваат сърдечно-съдови ползи, т.е. поне трябва да се опита, без да се дават нереални надежди на пациентите. Истината е, че сърдечно-съдовите събития не могат да се обяснят или отдадат само на диабета и твърде много пациенти в клиниките по кардиология имат само предиабет, но са с клинична коронарна болест. Бъдещето ще покаже дали тези пациенти ще имат полза от по-ранното включване на новите антидиабетни лекарства, дори още при предиабетните състояния. И накрая, не бива да се забравя, че всички съвременни проучвания на антидиабетни лекарства са проведени при пациенти с диабет и сърдечно-съдови заболявания, които приемат най-добрата съвременна терапия, повлияваща сърдечно-съдовия риск – статин, антитромботичен медикамент, антихипертензивна терапия, в много случаи – и метформин. Не е ясно къде свършва ползата от тези лекарствени средства и къде започва ползата от SGLT-2 инхибиторите и GLP-1 агонистите. Освен това опитът с новите класове медикаменти е все още малък, сравнен с този с метформин. По тази причина международните препоръки за лечение на диабета все още поставят метформин на първо място. Негова най-логична алтернатива са SGLT-2 инхибиторите и GLP-1 агонистите. Инжекционният път на приложение на последните не бива да бъде пречка. Пречката обичайно се преодолява, когато пациентът получи пълна информация за ползите от този лекарствен клас. И накрая, когато цената е пречка, много добра алтернатива е Glucalazide MR. Този медикамент не е наличен в САЩ и повечето проучвания със СУП са с други представители на класа, съответно се създава по-неблагоприятен профил на безопасност. Glucalazide е доказано безопасен и при напреднала бъбречна недостатъчност, като в тези случаи трябва да се предпочете форма без продължително освобождаване. Той има и известни сърдечно-съдови ползи.

М. Боянова

ЛЕЧЕНИЕ НА ДИСЛИПИДЕМИЯТА – ПРЕГЛЕД НА ПРЕПОРЪКИТЕ НА АМЕРИКАНСКАТА СЪРДЕЧНА АСОЦИАЦИЯ И АМЕРИКАНСКАТА КОЛЕГИЯ ПО КАРДИОЛОГИЯ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДИСЛИПИДЕМИЯ ОТ 2018 Г.

Alenghat FJ, Davis AM. Management of Blood Cholesterol. 2018
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA
Guideline on the Management of Blood Cholesterol. JAMA Clinical Guidelines
Synopsis. Clinical Review and Education. Published Online Febr., 2019.

Обобщение на клиничния проблем

Пациентите с повишен риск за поява на атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване или с вече налично такова трябва да бъдат лекувани. Първият въпрос е как да бъдат стратифицирани на по-слабо рискови и по-силно рискови, а вторият въпрос – как да бъдат лекувани. Тези препоръки, разработени през 2018 г. от Американската сърдечна асоциация и Американската колегия по кардиология, в колаборация с множество други водещи организации, отговарят на поставените въпроси.

Фармакологичното понижение на холестерола с ниска плътност (LDL холестерола) доказано и значимо намалява сърдечно-съдовите събития (миокарден инфаркт, инсулт, сърдечно-съдова смърт – трите обединени заедно напоследък се наричат „триточков MACE“). Принципът „колкото по-нисък LDL холестерол, толкова по-добре“ се потвърждава и в последните проучвания, в които към терапията със статин е добавен езетимиб или инхибитор на PCSK9. Стига се дотам, че препоръките от 2013 г. премахват целите на лечението, т.е. няма долна граница на LDL холестерола, след която терапията да се спре или да се предприеме „лекарствена ваканция“. От тогава до сега са се натрупали достатъчно доказателства от нови проучвания, които правят възможно връщането на целите. За да се зададе правилно прицелно ниво на LDL холестерола, пациентът трябва да бъде правилно „позициониран“ в група, съответстваща на рисковия му профил.

Доказателствата

В новите препоръки не се акцентира върху изследването на липидния профил сутрин на гладно. Рискът за пациента може да се определи и по резултати, получени след нахранване. Изключо-

чение е ситуацията на повишено ниво на триглицеридите над 4,5 mmol/l, при която трябва да се вземе кръв за изследване отново, този път на гладно. Следва изчисляване на LDL холестерола по формула. Повторни изследвания за потвърждаване на резултатите се назначават в отделни клинични ситуации – деца със затлъстяване, фамилна анамнеза за ранни сърдечно-съдови събития и др.

Във всички случаи лечението задължително включва здравословна диета с избягване на мазнините в храната. Фармакологичното лечение на дислипидемията се препоръчва при всички с клинично изявена атеросклеротична коронарна съдова болест, без да се прави изчисление на риска. Същото се отнася за пациентите със захарен диабет – фармакологично лечение се започва, без да се изчислява сърдечно-съдовият риск. Фармакологично лечение за понижаване на холестерола се започва направо и при ниво на LDL холестерола над 4,9 mmol/l независимо дали пациентът има диабет или коронарна съдова болест, или не.

Цели на лечението

Целите на лечението се завръщат в клиничната практика и са, както следва: при пациенти с клинична атеросклеротична сърдечно-съдова болест първо се цели **понижаване на LDL холестерола с поне 50% от изходното му ниво**. Трябва да се започне с монотерапия със статин и дозата му да се титрира до максималната поносима доза, т.е. поне 40 mg аторвастатин или 20 mg розувастатин дневно. С по-ниските дози се постига по-слаба редукция на риска в триточковия „мейс“, така че първата цел на лечението трябва да е високоинтензивна терапия със статин. („Високоинтензивна терапия“ означава максимална доза на розувастатин 20-40 mg или на аторвастатин 40-80 mg, при условие че се толерира добре, без изява на странични ефекти.) При пациенти с клинична атеросклеротична сърдечно-съдова болест (новият термин за коронарна съдова болест) и много висок риск се поставя и втора цел – **LDL холестеролът да спадне под 1,8 mmol/l**. Ако това не може да бъде постигнато с максималната поносима доза статин (без изява на странични ефекти), се пристъпва към комбинирана терапия с езетимиб. При нужда, на след-

ващ етап, се добавя и инхибитор на PCSK9. При много високо-рискови пациенти с клинична атеросклеротична сърдечно-съдова болест, **спадането на LDL холестерола и под 1,8 mmol/l води до допълнителна полза за пациента**, като в проучванията със статин плюс езетиниб, доказали тази полза, LDL холестеролът е спаднал до 1,4 mmol/l, а при проучванията със статин и инхибитор на PCSK9 – до 1,2 mmol/l или 0,7 mmol/l, в зависимост от добавения представител на класа. Абсолютният риск при постигане на тези по-ниски цели за LDL холестерола спада с допълнителни 1,5-1,8%.

Относно първичната профилактика препоръките са следните: при пациенти с ниво на LDL холестерола $\geq 4,9$ mmol/l, се препоръчва лечение със статин, като отново се предпочитат по-ефикасните представители аторвастатин и розувастатин в умерено високи дози („умерено интензивна терапия“). Целта е LDL холестеролът да се понижи с 50% или да стане под 2,5 mmol/l. Ако въпреки прилагането на максималната толерирана доза статин за достатъчен период от време не се постигнат тези цели, се добавя езетиниб. Неговото добавяне в тези случаи обаче е базирано на предположението, че щом допълнително е намалил риска в случаите на вторична профилактика, ще го намали и за целите на първичната профилактика, но това не е доказано в нито едно проучване.

Пациентите на възраст между 40 и 75 год., които имат захарен диабет и LDL холестерол $\geq 1,8$ mmol/l, се нуждаят от първична профилактика с умерено интензивна терапия със статин. „Умерено интензивна“ означава максимална доза на розувастатин 10 mg, на аторвастатин – 20 mg. Целта е LDL холестеролът да се намали с около 30%.

При всички останали пациенти на възраст между 40 и 75 години, но без диабет включването на терапия със статин се основава на резултата от калкулатора на риска, достъпен на официалните страници на водещите международни кардиологични асоциации (виж ACC/AHA Pooled Cohort Equations CV Risk Calculator – в калкулатора се попълват данни за систолното артериално налягане, прием на антихипертензивни медикаменти, пушач ли е пациентът, има ли диабет и какви са стойностите на холестерола му). При резултат, посочващ нисък риск от сърдечно-съдово съ-

битие – под 5% за 10-годишен период, профилактика не се налага. Другите резултати са, както следва: граничен риск – между 5 и 7,4%, междинен – между 7,5% и 19,9% и висок – над 20%. При висок риск се започва прием на статин. Целта е редукция на LDL холестерола с 50% от изходното. При умерен риск също може да се приема статин – целта за LDL холестерола е редукция с около 30%. В случаите на умерен риск не бива да се предписват високи дози статин, а умерени – например не повече от 10 mg розувастатин. Това на теория би трябвало да намали абсолютния риск на пациента с 1,1% за 5-годишен период. Ако съществува известно съмнение в лекаря дали да предпише статин на пациент с умерен или граничен риск, той може да си помогне със следните доводи – пациентът над 55 години ли е? какъв е резултатът от измерване на калция в коронарната артерия – над или под 100 Agatston units? (*Методът Agatston се основава на изобразяването на калциевите отлагания по коронариите при компютърна томография – колкото повече са хънсфилдовите единици, толкова по-голямо е калциевото отлагане; резултатите могат да се разпределят в четири подгрупи, или „фактори“ – обичайно резултатът е от 130 до над 400 HU; над 130 HU – фактор 1, над 400 – фактор 4 – бел. реф.*). Ако е резултатът е над 100 и пациентът е над 55 години, си заслужава да се включи статин.

Ползи и вреди

Балансът между полипрагмазията и лечението, предписано на базата на солидни доказателства, може да се представи със следното сравнение: За да се предпази 1 пациент от сърдечно-съдово събитие, е нужно да бъдат лекувани само 9 други за период от 5 години, при които статинът няма да има протективен ефект (т.е. от 10 лекувани 1 ще има полза). Това обаче е вярно, ако този един пациент е с клинична атеросклеротична сърдечно-съдова болест и ако се постигне значима редукция на LDL холестерола. Ако нашият примерен пациент обаче е с граничен или умерен риск, са нужни около 100 пациенти, които да приемат статин в умерена доза за 5 години, за да предотвратим сърдечно-съдово събитие при един пациент.

В препоръките се засяга и въпросът за страничните ефекти на статините – миалгия, риск от рабдомиолиза и други, които трябва да бъдат обсъдени с пациента. Миалгията засяга проксималните мускулни групи, започва няколко седмици или месеци след започването на статина и преминава след спирането му. В тези случаи лекарството временно се спира, след което се опитва отново да се включи, първоначално в по-ниска доза. Това си заслужава да се опита при високорисковите пациенти, при които ползите от приема на статин многократно надхвърлят рисковете.

М. Боянова

ГРИЖА ЗА ПАЦИЕНТА СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ В КРАЯ НА ЖИВОТА МУ

End of life diabetes care – clinical care recommendations, UK, March, 2018 –
Available online: https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2018-03/EoL_Guidance_2018_Final.pdf (Accessed 16.08.2019)

В ежедневната болнична практика често има пациенти в тежко състояние, дължащо се на заболяване, различно от диабета. Те могат да страдат от рак и за тях да се прилагат палиативни грижи или да са претърпели инсулт с тежки, необратими последици. Една част от тези пациенти имат и захарен диабет и е полезно лекарите да знаят какви са целите на лечението в тези случаи и как да се коригира терапията. Тези препоръки са ориентировъчни и могат да бъдат особено полезни за лекарите, работещи в болница.

Най-важните правила в грижата за терминално болни пациенти със захарен диабет са:

1. Да се профилактира тежка метаболитна декомпенсация – диабетна кетоацидоза, хиперосмоларно некетогенно състояние, трайна симптоматична хипергликемия, често повтарящи се хипогликемии;
2. Да се избягва дехидратация по време на болничния престой – да се осигурят адекватно количество вливания;
3. Кръвната захар да не спада под 6 mmol/l;
4. Кръвната захар да не се покачва над 15 mmol/l;
5. Възможно е постепенно пероралните медикаменти да бъдат спрени, поради намален апетит или отказ от храна;

6. При пациентите със захарен диабет тип 2 инсулинът може да бъде намален или спрял; при пациентите със захарен диабет тип 1 инсулинът никога не се спира;

7. Прилагането на гастропротектор често е уместно, особено ако на пациента се прилагат кортикостероиди.

Ето и някои промени в антидиабетната терапия, които биха били уместни при пациентите с неблагоприятна прогноза (табл. 1).

Таблица 1. Промени в антидиабетната терапия при влошена прогноза и при палиативни грижи

Група медикаменти	Пояснение
Инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT-2 инхибитори)	Спират се (пациентът е с намален апетит и повишен риск от образуване на кетони); ако пациентът не пие достатъчно вода и се дехидратира, тези медикаменти не са подходящи. Да се изследват кетони в урината при всяко остро заболяване. Да се спрат при дехидратация или риск от язва на крака (при залежаване например). Да се спрат при остро заболяване и преди операция.
GLP1-RA	Спират се (апетитът вече е потиснат и не е нужно да се потиска допълнително; пациентът губи тегло по други причини и не е нужна допълнителна загуба); да се спрат при данни за панкреатит или коремна болка.
Метформин или метформин със забавено освобождаване	Нисък риск от хипогликемия, когато се използва като монотерапия. Дозата да се коригира съобразно бъбречната функция. Да се спре при серумен креатинин над 150 $\mu\text{mol/l}$ и при $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$; при стомашно-чревен дискомфорт, да се преоцени приемът на метформин.
СУП	Да се преоцени приемът, ако пациентът има намален апетит или е отслабнал на тегло; да се намали дозата при понижение на eGFR .
Пиоглитазон	Няма достатъчно данни за приложението му при тази група пациенти; не се използва при сърдечна недостатъчност или риск от рак на пикочния мехур.
Глиптини (DPP-4 инхибитори)	Някои глиптини могат да се използват и при терминална бъбречна недостатъчност, например линаглиптин. В комбинация със СУП могат да предизвикат хипогликемия.
Инсулин	Лечението с инсулин продължава при пациентите със захарен диабет тип 1, но е възможно дозата на прандиалния инсулин да се редуцира или той да се спре, ако пациентът не се храни; базалният инсулин се продължава в същата или леко редуцирана доза. При пациентите със захарен диабет тип 2, при които има влошаване на бъбречната функция и на апетита, да се редуцира дозата на прилагания инсулин и да се предпочитат по-опростени схеми – например само базален инсулин еднократно дневно. Постепенно може да се окаже, че инсулин не е необходим.

Целите на гликемичния контрол са по-скоро да не се стига до метаболитна декомпенсация и симптоматична хипергликемия, отколкото да се поддържа оптимално ниво на гликирания хемоглобин. Ако в обичайния случай целта за HbA1c е около 7%, то при тези пациенти той може спокойно да бъде и 8,5%.

Хранене в края на живота

Диетичните ограничения се премахват. Пациентите с диабет не бива да се лишават от храната, която обичат, в последните си дни. За тези, които приемат храна, са подходящи медикаменти с по-кратко действие като репаглинид. Дългодействащите сулфанилурейни препарати се спират.

При необходимост от поставяне на сонда най-оптимално е преминаването към инсулин. Изборът на инсулина зависи от типа на сондовото хранене – непрекъснато, трикратно дневно или друг вид. При непрекъснато сондово хранене се предпочита интермедиерен инсулин в началото на храненето или инсулинова микстура също с интермедиерен инсулин в нея – два пъти – в началото и по средата на сондовото хранене; ако храненето е три пъти на ден, се предпочита режим с бързодействащ инсулин три пъти дневно. Инсулинът се прилага подкожно. Ако пациентът повръща или сондата се запуши, това може да стане причина за хипогликемия.

Приложение на кортикостероиди

Често се налага приложение на кортикостероиди (КС) – обикновено дексаметазон (или метилпреднизолон). Приложени сутрин, те обикновено причиняват покачване на кръвната захар следобед или вечерта. В тези случаи се прилага инсулин. Може да се приложи СУП или базален инсулин само сутрин. В зависимост от продължителността на КС терапия и използваните дози, може да се наложи преминаване към интензифициран инсулинов режим или друг вид инсулинова схема.

При лечение с КС, ако пациентът е вече на лечение с метформин и глиптин, например може да се опита добавяне на гликлазид сутрин. Ако хипергликемията персистира, може да се доба-

ви и малка доза гликлазид вечер или да се спрат пероралните медикаменти и да се премине към лечение с инсулин. При липса на задоволителен ефект от лечението с максимална доза гликлазид, се преминава към базален инсулин – начална доза 10 Е сутрин. Целта при тези пациенти е кръвната захар да се поддържа в норма, но са допустими много по-широки граници – между 6 и 15 mmol/l. Това трябва да се обсъди с пациентите и те да разберат, че целите на лечението са променени. Това особено се отнася за пациентите с дългогодишен захарен диабет, които трябва да разберат, че ниските стойности на кръвната захар в момента са по-опасни за тях, отколкото високите. Ако кръвната захар на обед или вечер преди хранене е над 15 mmol/l, сутрешната доза на базалния инсулин се повишава с 4 единици. Така дозата се титрира постепенно, като е добре преди хранене кръвната захар да бъде под 10 mmol/l. Съответно, при базално-болусен режим, хипергликемията вечер налага корекция в дозата на бързодействащия инсулин сутрин преди закуска или на обедния преди обедното хранене.

Справяне при хипогликемия

Ако пациентът е в съзнание и в умерено тежко състояние, хипогликемията се третира по стандартния начин с прием на 15 g захар или напитка, съдържаща захар – 200 ml плодов сок, след което се приема и бавен въглехидрат. Кръвната захар се измерва след 15 мин и ако все още е под 4 mmol/l, същото се повтаря до нормализирането ѝ. При пациенти в безсъзнание се прилага глюкагон 1 mg вътремускулно, след което, при нормализиране на кръвната захар, се приемат допълнително въглехидрати – 2 филийки хляб или 1 банан, защото глюкагонът стимулира и инсулиновата секреция и може да предизвика и повторна хипогликемия. При липса на глюкагон се прилага глюкоза венозно – 80 ml 20% глюкоза за 10-15 мин, с по-бърза капка (*това се равнява на малко повече от половин банка 5% глюкоза от 500 ml; 1 банка 5% глюкоза 500 ml съдържа 25 g глюкоза; в 10% глюкоза 500 ml се съдържат 50 mg глюкоза – бел. реф.*).

Остро заболяване на фона на хронично

Правилата при вметната инфекция са да не се спира базалният инсулин при пациентите със захарен диабет тип 1, да се набавят въглехидрати от супи, чай, сок, които да заменят основните хранения; пациентите трябва да се рехидратират добре с прием на по 100 ml неподсладени напитки на час. Пациентите със захарен диабет тип 2, които приемат метформин или SGLT-2 инхибитори, може би трябва временно да ги спрат, особено ако имат гадене или диария или не се хранят от няколко дена.

Антидиабетни лекарства и хронично бъбречно заболяване

Много малко антидиабетни лекарства могат да бъдат прилагани безопасно при намалена бъбречна функция – $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, без да е нужно редуциране на дозата — репаглинид (с внимателно титриране на дозата), линаглиптин, лираглутид (може да се прилага до $eGFR > 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и инсулин (дозата се ревизира периодически). Пиоглитазон също не налага корекция в дозата, *но не се препоръчва предвид честото съчетание със сърдечна недостатъчност при тези пациенти*. Други разрешени медикаменти, но в редуцирана доза, са алоглиптин (в доза от 6,25 mg дневно; разрешен и при пациенти на хемодиализа), саксаглиптин (в доза от 2,5 mg дневно), ситаглиптин (25 mg дневно; разрешен по време на хемодиализа), вилгаглиптин (50 mg дневно). Лечението със SGLT-2 инхибиторите се преустановява при $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Поведението спрямо метформин се различава в зависимост от организацията. *По-предпазливият подход е да се обсъди спиране на медикамента още при преминаване на границата от $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, особено ако е документирано непрекъснато или често покачване на креатинина*.

М. Боянова

**КЛИНИЧНИ ЦЕЛИ ПРИ ИНТЕРПРЕТИРАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ
ОТ ПРОДЪЛЖИТЕЛНОТО ГЛЮКОЗНО МОНИТОРИРАНЕ –
ПРЕПОРЪКИ ОТ МЕЖДУНАРОДНИЯ КОНСЕНСУС ОТНОСНО
„ВРЕМЕТО В НОРМОГЛИКЕМИЯ“ (2019 Г.)**

Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online June 8, 2019; <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

Технологиите за продължително глюкозно мониториране навлизат все по-широко в практиката. Досега обаче не бяха утвърдени точни правила как да се интерпретират резултатите, след като данните от устройството се свалят за разчитане. Всеки лекар сам трябваше да тълкува видимите глюкозни екскурзии и емпирично да преоцени терапията на пациента, повече на базата на вътрешната си интуиция на експерт или специалист, отколкото уповавайки се на точни критерии. Това обяснява, поне донякъде, защо тези устройства и до днес не се използват с увереност нито от лекаря, нито от пациента; съответно, ползата от поставянето на такова устройство не е напълно ясна за лекаря, а той от своя страна не може да мотивира пациента. От 2012 г. датират опитите за определяне на някакви цели при интерпретиране на данните от продължителното глюкозно мониториране. Така през 2019 г. експертите, на базата на своя клиничен опит, достигат до дефинирането на още няколко прицелни точки при лечението на захарния диабет, които в бъдеще все по-често ще намират място в рутинната практика, редом до гликирания хемоглобин, кръвната захар на гладно и постпрандиално. Известни са слабите страни на показателя гликиран хемоглобин – той показва една средна стойност на кръвната захар предходните 2-3 месеца, но не и глюкозните екскурзии всеки ден (*т.нар. глюкозна вариабилност, която е основен увреждащ фактор в патогенезата на съдовите усложнения при диабет*); не е приложим при хемоглобинопатии, при различните анемични синдроми става фалшивонегативен или фалшивоположителен (*при терминална бъбречна недостатъчност е почти невъзможно да се интерпретира, освен ако не надхвърля 9-10% – бел. реф.*); при бременност е само индиректен показател с второстепенна роля за оценка на кръвнозахарния контрол.

Някои недостатъци на устройствата за продължително глюкозно мониториране са възможността за неточност (ако пациентът закъснее с отбелязването на кръвната захар, измерена с глюкомер, особено в ситуации на хипо- и хипергликемия); някои от тях причиняват локална алергична реакция; не са еднакво достъпни за всички във всички страни по света; могат да предизвикат тревожност при някои пациенти поради технологични трудности или поради непрекъснатото проследяване на показателите.

От определящо значение е устройството да може да измерва кръвната захар за поне 14 дни. Твърде краткото проследяване, например само 1 седмица, не предоставя достъчно информация. Освен това в проучванията са сравнявани данните на пациенти, проследяващи кръвната си захар непрекъснато 14 дни с измерения гликиран хемоглобин, и е намерена много добра корелация между двете. Измерванията за период от 14 дни корелират и с показателя „време в прицелни граници на кръвната захар“ („време в нормогликемия“). При пациентите със захарен диабет тип 1 тези корелации са по-слаби, но няма изгледи да се подобрят при по-продължително проследяване от 14 дни. Именно при тези пациенти обаче кръвноразхарният контрол може да бъде значително затруднен с голяма глюкозна вариабилност в различните дни и в тези случаи може да се опита по-продължително мониториране, например за 4 седмици.

При създаването на този международен консенсус са включени и пациенти със захарен диабет, както и експерти от различни части на света, за да може създадените нови критерии за добър гликемичен контрол да бъдат реални, постижими, добре обмислени и да могат да се постигнат без прекомерен риск от хипогликемия. Критериите за добър контрол на захарния диабет при продължително глюкозно мониториране са представени в табл. 1.

Работната група приема следните прицелни стойности на кръвната захар – между 3,9 и 10 mmol/l за пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 и между 3,5 и 7,8 mmol/l – по време на бременност. Също така има някои разлики за отделните подгрупи пациенти относно процента време, прекаран извън нормогликемия (по-малко стриктен контрол при по-възрастните пациенти – табл. 2); различни са и целите при бременните със захарен диабет тип 1 и тип 2 (табл. 2).

Таблица 1

	Стойности на кръвната захар
Време в изразена хипергликемия	> 13,9 mmol/l
Време в хипергликемия (време над прицелния диапазон)	10,1-13,9 mmol/l
Време в нормогликемия	3,9-10,0 mmol/l
Време в хипогликемия (време под прицелния диапазон)	3,0-3,8 mmol/l
Време в тежка, клинично значима хипогликемия	< 3,0 mmol/l
Глюкозна вариабилност	≤ 36%
Период, в който устройството е активно	Препоръчва се данните да се интерпретират, ако е налична информация за поне 70% от деня
Брой дни на носене на устройството	Препоръката е за 14 дни
Средна стойност на кръвната захар	

Таблица 2. Препоръки за прицелните стойности на кръвната захар при възрастни пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 и при бременни със захарен диабет тип 1 и тип 2 – в проценти

	Прицелен диапазон – време в нормогликемия	%	Време в хипогликемия	%	Време в хипергликемия	%
Тип 1/тип 2 ЗД	3,9-10,0 mmol/l	> 70% от деня* > 16 часа и 48 мин на ден	< 3,9 mmol/l < 3 mmol/l	< 4% < 1%	> 10 mmol/l > 13,9 mmol/l	< 25% < 5%
По-възрастни пациенти/по-рискови	3,9-10 mmol/l	> 50% > 12 часа на ден	< 3,9 mmol/l	< 1%	> 13,9 mmol/l	< 10%
ЗДТ1 – по време на бременност	3,5-7,8 mmol/l	> 70% ** > 16 часа и 48 мин на ден	< 3,5 mmol/l < 3 mmol/l (под 15 мин на ден общо)	< 4% < 1%	> 7,8 mmol/l	< 25%
ЗДТ2 – по време на бременност и гестационен ЗД	3,5-7,8 mmol/l	Виж в текста	< 3,5 mmol/l < 3 mmol/l	Виж в текста	> 7,8 mmol/l	Виж в текста

*Всяко повишаване на процента „време в нормогликемия“ с 5% при възрастни, небременни пациенти в относително добро здраве води до клинично значими ползи при пациентите със ЗДТ1 и ЗДТ2.

**Всяко повишаване на „времето в нормогликемия“ с 5% е свързано с клинично значими ползи за бременните със захарен диабет тип 1. Физиологично кръвната захар е по-ниска по време на бременност при здрави жени без диабет. Нужни са повече доказателства, че именно над 70% трябва да бъде времето, прекарано в нормогликемия.

При бременни със захарен диабет новите отправни точки за прецизиране на гликемичния контрол, предлагани в този документ, не изместват утвърдените цели (виж препоръки на АДА за поведение при бременни със захарен диабет, 2019), а са допълнение към тях.

Как да използваме данните?

Хипер- и хипогликемия – кое да коригираме първо

Винаги първо се коригира хипогликемията. Това трябва да бъде първата цел. След това се обръща внимание на времето в хипергликемия и се коригира и този показател. По принцип пациентите със захарен диабет тип 2 имат по-малка глюкозна вариабилност и по-лесно постигат по-голям процент на време, прекарано в желания диапазон. При пациентите със захарен диабет тип 1 има значима глюкозна вариабилност. Напоследък има съобщения, че инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 намаляват тази вариабилност.

Трябва да се отбележи, че устройствата за продължително глюкозно мониториране не отчитат само стойности на кръвната захар на гладно и постпрандиално на 1-вия или 2-рия час, а непрекъснато, т.е. посочените проценти се отнасят за всяка една кръвна захар, измерена през съответното денонощие (бел.реф.). При пациентите със захарен диабет тип 1 целите могат да бъдат постигнати както при използването на инсулинови помпи или затворени хибридни системи, така и при лечение с инсулин в интензифициран инсулинов режим. Пациентите със захарен диабет тип 2 показват минимална глюкозна вариабилност, сравнено с тези с тип 1, и при тях могат да се зададат и по-стриктни цели, ако лекарят прецени, че това е уместно (млади хора без много усложнения и придружаващи заболявания, които биха имали полза от по-стриктен гликемичен контрол). Авторите отбелязват, че в крайна сметка прицелният диапазон на кръвната захар при пациентите с тип 1 и тип 2 е достатъчно сходен, за да се разглеждат заедно, като изключим два най-чести сценария, налагащи различно мислене – бременност и много напреднала възраст. Всички особености са посочени в таблиците и в текста.

Изненадващо е колко малко всъщност са проучванията през последните 20-30 години, които да доказват по неоспорим начин ползата от стриктния гликемичен контрол по отношение на диабетните усложнения. Налага се при валидирането на тези нови показатели (време в нормогликемия, време в хипергликемия, време в хипогликемия), да се ползват данните и изводите от проучването DCCT. Така се установява, че има добра корелация между времето в нормогликемия и по-малкия риск за поява на ретинопатия и микроалбуминурия (данни на Beck et al.). Beck et al. извличат от проучването DCCT данните за 7-кратните профили на участниците. Установява се, че за всеки 10% под желаните 70% време в нормогликемия, рискът от поява на диабетна ретинопатия нараства с 64%, а за микроалбуминурия – с 40%. Наскоро е публикувано и друго проучване, при което се правят сходни заключения.

Корелация с HbA1c%

„Времето в нормогликемия“ (кръвна захар между 3,9 и 10 mmol/l) над 50% от денонощието корелира с HbA1c около 8%, а над 70% – с HbA1c около 7%. Повишаването на времето в нормогликемия с 10% води до спад на HbA1c с 0,5%. Подобни корелации се намират и в анализа на Vigersky et McMahon, в който са включени данните на 18 рандомизирани клинични проучвания или общо 2500 пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 от разнообразни възрастови групи и с разнороден гликемичен контрол. В табл. 3 са посочени част от данните на двете основни публикации, на които до голяма степен се основава и изготвянето на този документ.

Резултатите в двете проучвания видимо се различават. В тях са включени различен брой пациенти с различен тип ЗД. Резултатите в първите две колонки (по Beck et al.) се отнасят изключително за пациенти със ЗДТ1, докато във вторите две колонки (по Vigersky и McMahon) – за пациенти със ЗДТ1 и ЗДТ2. Видно е например, че при пациентите със ЗДТ1 оптимален гликемичен контрол (над 70% в нормогликемия) може да означава HbA1c между 5,6% и 8,3%. Дори при време в нормогликемия около 50% за някои от пациентите със ЗДТ1 това означава HbA1c – 6,6%, за други – 9,7%. *Това именно прави гликирания хемоглобин много*

по-неинформативен показател именно при пациентите със ЗДТ1, при които глюкозната вариабилност води до фалшиво „добри“ стойности на HbA1c по-често, отколкото лекарите са предполагали.

Таблица 3. Корелация между времето в нормогликемия и гликирания хемоглобин (по Beck et al. и по Vigersky et McMahon)

Beck et al. (общо 545 пациенти със ЗДТ1)		Vigersky et McMahon (общо 1137 пациенти със ЗДТ1 и ЗДТ2)	
Време в нормогликемия % (3,9-10,0 mmol/l)	HbA1c%	Време в нормогликемия % (3,9-10,0 mmol/l)	HbA1c%
20%	9,4% (8,0-10,7)	20%	10,6%
30%	8,9% (7,6-10,2)	30%	9,8%
40%	8,4% (7,1-9,7)	40%	9,0%
50%	7,9% (6,6-9,2)	50%	8,3%
60%	7,4% (6,1-8,8)	60%	7,5%
70%	7,0% (5,6-8,3)	70%	6,7%
80%	6,5% (5,2-7,8)	80%	5,9%
90%	6,0% (4,7-7,3)	90%	5,1%
Всеки 10% ↑ на времето в нормогликемия = ↓ на HbA1c с 0,5%		Всеки 10% ↑ на времето в нормогликемия = ↓ на HbA1c с 0,8%	
*Резултатите в двете проучвания видимо се различават, вероятно защото в тях са включени различен брой пациенти и с различен тип ЗД. Резултатите в първите две колонки се отнасят изключително за пациенти със ЗДТ1, докато във вторите две колонки – за пациенти със ЗДТ1 и ЗДТ2.			

Захарен диабет и бременност

По време на бременност целта е в по-бърз порядък да се повиши времето, прекарвано в нормогликемия, както и да се намалят времето в хипергликемия и глюкозната вариабилност. Данните от две големи проучвания по време на бременност показват, че постигането на 5-7% повече време в нормогликемия на ден във втори и трети триместър води до значимо намаляване на риска от макрозомия на плода и свързаните с нея усложнения – хипогликемия на плода и др. **За разлика от жените със захарен диабет тип 1, при които времето в нормогликемия може би е достатъчно да бъде над 70% от деня, то за жените със захарен диабет тип 2 се обсъжда нуждата това време да бъде**

90%. За съжаление, много са оскъдни доказателствата при жените с гестационен захарен диабет и захарен диабет тип 2 (поради липса на проучвания), за да се даде препоръка за поддържане на нормогликемия (кръвна захар между 3,5 и 7,8 mmol/l) в 90% от денонощието, вместо само в 70% от времето. Ако това може да бъде постигнато без повишаване на процента време, прекаран в хипогликемия, логично е да се предполага, че и майката, и плодът ще имат допълнителна полза.

Възрастни пациенти и пациенти с множество усложнения или сериозни придружаващи заболявания

При възрастните пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2, е важно да се избягват хипогликемиите. Затова този критерий е по-стриктен (под 1% от деня кръвната захар да е под 3,9 mmol/l); също така – при тях не е даден изобщо процент за кръвна захар под 3%, защото такава е много желателно изобщо да няма. Времето в хипергликемия също е определено като кръвна захар над 13,9 mmol/l, а не над 10 mmol/l, макар че 3,9-10 mmol/l остава желаният диапазон и при тях (*подхожда се индивидуално относно долната граница*). Критерий за добър контрол при този по-рисков контингент хора с диабет е кръвната захар да е в посочения диапазон между 3,9 и 10 mmol/l над 50% от времето за едно денонощие. Тези проценти са с добра корелация с прицелния гликиран хемоглобин в тази възраст – около 7,5-8%. Под 10% от времето през деня възрастните пациенти трябва да прекарват с кръвна захар над 13,9 mmol/l.

Възрастните пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 често имат нарушен усет за хипогликемия. Те могат да имат и множество придружаващи заболявания – хронична бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, остеопороза, деменция; да се нуждаят от болногледач, а това усложнява лечебната схема. Основната цел на лечението при тези пациенти е да се минимизира рискът от хипогликемия (кръвна захар под 3,9 mmol/l) и по възможност тя да не се допуска, както и да се намали времето, прекарано в изразена хипергликемия (кръвна захар над 13,9 mmol/l).

Детска и млада възраст

При пациенти под 25-годишна възраст гликираният хемоглобин трябва да е около 7,0% (по-стриктни цели, ако могат да се постигнат **без риск от хипогликемия**). Ако обаче детето не може да изрази с думи това, което усеща при хипогликемия, стигнало се е до намален усет за хипогликемия/неразпознаване на хипогликемиите, не се проследява редовно кръвната захар или няма достъп до инсулинови аналози, целта за гликирания хемоглобин в тази възраст може би трябва да е около 7,5%.

И накрая, както с всяко ново нещо, и работата с устройства за глюкозно мониториране изисква време, за да се добият опит и увереност. Това се отнася и за пациента, и за лекаря. Поставянето на малки, но постижими цели е ключът към успеха. Ако пациентът има ясни цели, към които да се стреми, тяхното постигане ще донесе удовлетвореност. Именно в педиатричната популация е изключително важно да се постигат малки, но постижими цели, а това вече е доказано свързано с много големи ползи – само 5% от допълнителното време в нормогликемия играе огромна роля за намаляване на честотата на диабетните усложнения. При неуспех, особено при хипогликемия, трябва лекарят и пациентът заедно да обсъдят провокиращите фактори. Епизодите на хипогликемия може би възникват по едно и също време всеки ден след провокиращ момент – пациентът трябва да коригира тези хипогликемии. Когато пък се консултират бременни жени с диабет, обратно, целите трябва да се постигнат възможно най-бързо! *Повечето проучвания оценяват ползите от това във втория и третия триместър, но всъщност първият триместър е времето на органогенеза, през който отличният гликемичен контрол е наложителен.*

М. Боянова

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ – СТАНДАРТ В ГРИЖИТЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ НА АМЕРИКАНСКАТА ДИАБЕТНА АСОЦИАЦИЯ

American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care, 2019; 42(Suppl. 1): S165-S172.

Както захарен диабет (ЗД) тип 1, така и ЗДТ2 повишават значително риска по време на бременност и за майката, и за плода. Този риск е чувствително по-висок, отколкото при жените с гестационен захарен диабет – диабет, изявил се за първи път по време на самата бременност. Гестационният захарен диабет от своя страна също е свързан с по-висок риск по време на бременност и поради неговата непрекъснато повишаваща се честота, в синхрон с пандемията от затлъстяване, този риск също трябва да се познава.

Недобре контролираният диабет повишава значително риска от спонтанен аборт, вродени аномалии на плода, прееклампсия, макрозомия на плода, неонатална хипогликемия веднага след раждането му, неонатална хипербилирубинемия и други. В подългосрочен план децата на жени със захарен диабет е вероятно да страдат от затлъстяване или захарен диабет тип 2 като възрастни.

Във всички случаи бременността трябва да бъде планирана! Използването на контрацептиви е напълно оправдано до достигане на оптимален кръвнозахарен контрол. **Целта е преди забременяване гликираният хемоглобин (HbA1c) да бъде < 6,5%.** Лошият гликемичен контрол в първия триместър на бременността, т.е. по време на органогенезата, е свързан с повишена честота на аненцефалия, микроцефалия и вродени сърдечни аномалии на плода, като тези неблагоприятни събития зачестяват пропорционално на степента на хипергликемията. Установена е корелация между диабетната ембриопатия и стойността на HbA1c през първите 10 гест. седмици.

Жените с известен от преди бременността захарен диабет тип 1 или тип 2 в идеалния случай трябва да са преминали няколко месеца по-рано през офталмологичен преглед. Ако такъв не е провеждан скоро, се извършва през първия триместър на бременността. При установяване на диабетна ретинопатия прегле-

дите при офталмолог се провеждат всеки триместър от бременността или по-често, и са на по-чести интервали до 1 година след раждането, тъй като бременността може да ускори прогресирането на диабетната ретинопатия.

Поне няколко месеца преди забременяване жената трябва да е приемала фолиева киселина – поне 400 mg дневно. На всички бременни жени с диабет трябва да се изследват щитовидната функция, креатининът, съотношението албумин/креатинин в урина, HbA1c%. Ревизират се всички приемани от бременната медикаменти – антихипертензивни, липидопонижаващи и т.н.

Една от целите на гликемичния контрол по време на бременност е следната: **HbA1c% < 6%**, но ако се постига с цената на много хипогликемии, по-добре да е < 7%. Поради скъсения полуживот на червените кръвни клетки по време на бременност, гликираният хемоглобин е фалшивопонижен, така че целта < 6% всъщност е постижима.

Бременните жени с известна отпреди диагноза захарен диабет, така нареченият „предшествващ“ бременността ЗД, обичайно преминават на лечение с инсулин и хранителна терапия. Храненето по време на бременността трябва да бъде разнообразно, но общо взето едно и също по състав на въглехидратите за деня и за съответното хранене, за да кореспондира на уточнените инсулинови дози и по този начин да се избегнат хипер- или хипогликемии. *Макар да звучи ограничаващо и трудно за изпълнение, придържането към точно определен хранителен режим при лечение с инсулин е най-сигурният начин за постигане на нормогликемия. Това в пълна сила се отнася и до бременните жени, при които гликемичните цели са много по-стриктни и излизането от „времето в нормогликемия“ крие рискове и за майката, и за плода.* Важно е още в началото да се определи колко килограма е препоръчително да покачи жената в хода на бременността – това се определя въз основа на изходния индекс на телесна маса (ИТМ, kg/m^2) преди бременността.

ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСНОВИ

Физиологично е една здрава бременна жена без диабет да има по-ниска стойност на кръвната захар на гладно през първия триместър на бременността, сравнено с времето преди нея. Това

се дължи на факта, че плодът „извлича“ глюкозата от циркулиращата кръв на майката (те споделят общ майчино-фетален кръвоток) и този пренос е инсулино-независим (каквото е в мозъка). Плацентата също черпи от циркулиращата глюкоза и глюкозната утилизация отново се извършва по независим от инсулина път. Физиологично е още постпрандиалната кръвна захар на здравите бременни жени да бъде по-висока, сравнено с преди бременността. Това се дължи на инсулиновата резистентност по време на бременност, която от своя страна патогенетично е обвързана най-вече с развиващата се плацента и отделяните от нея плацентарни фактори (хормони).

Ранната бременност е време на повишена инсулинова чувствителност, по-ниска кръвна захар и по-ниски инсулинови нужди за жените със ЗДТ1 (*и ЗД тип 2*). Ситуацията коренно се променя през втория и началото на третия триместър, когато инсулиновата резистентност става причина за непрекъснато повишаващите се инсулинови нужди. Към края на трети триместър следва нова рязка промяна в инсулиновите нужди, които намаляват бързо. *През третия триместър на всеки 1-2 седмици, а към термин – всеки ден – инсулиновите дози трябва да се преоценяват (намаляват).*

Жените без диабет успяват да отговорят на повишените изисквания, които бременността поставя пред организма им, тъй като нормално функциониращият панкреас се справя и „преодолява“ инсулиновата резистентност, типична за бременността. При жените с известен захарен диабет или с гестационен диабет това не е възможно без промяна в терапията или хранителния режим.

Проследяването на кръвната захар при бременните със захарен диабет трябва да става сутрин на гладно, преди всяко хранене, както и един и два часа след храна. Измерванията преди храна (преди обедното и вечерно хранене) не са наложителни, ако жената има гестационен захарен диабет и той се контролира добре само с диета. При лечение с инсулин в интензифициран режим обаче, тези измервания са нужни, с цел по-точно определяне на дозата на прандиалния инсулин.

Установено е, че **проследяването на кръвната захар постпрандиално е свързано с по-добър гликемичен контрол и по-нисък риск от прееклампсия.**

На практика липсват добре структурирани рандомизирани клинични проучвания, в които да е оценено какви допълнителни ползи носят по-стриктните гликемични цели по време на бременност. Въпреки това както Американската колегия по акушерство и гинекология, така и Американската диабетна асоциация, препоръчват да се постигнат следните **цели на гликемичния контрол по време на бременност**.

Първични цели:

- кръвна захар под 5,3 mmol/l сутрин на гладно;
- постпрандиална кръвна захар на 1-вия час – под 7,8 mmol/l;
- постпрандиална кръвна захар на 2-рия час – под 6,7 mmol/l;

Вторични цели:

- HbA1c% < 6% – проследява се всеки месец.

Постигането на тези гликемични цели е равнозначно на оптимален кръвнозахарен контрол по време на бременността само ако те могат да бъдат постигнати безопасно, без да се стига до тежки хипогликемии. В практиката това е доста трудно. Особено е валидно това за жените със захарен диабет тип 1, които по принцип са с по-вариабилен гликемичен контрол, а някои от тях – с нарушен усет към хипогликемиите. Според членовете на АДА, ако цената на добрия гликемичен контрол са повтарящи се хипогликемии, целите трябва да се индивидуализират и да станат по-малко стриктни.

Постигането на добър гликиран хемоглобин се смята за вторична цел при мониториране на бременните с диабет. Той отразява среднодневните вариации на кръвната захар и не кореспондира добре с постпрандиалната кръвна захар, а на нея се отдава най-голямо значение в патогенезата на феталната макрозомия. Постпрандиално кръвната захар може да е висока при „добър“ HbA1c%. Ускореният обмен на еритроцитите по време на бременност също трябва да се има предвид. HbA1c% трябва да е под 6% и да се проследява по-често – например всеки месец. Доказано е, че бременните жени със ЗД, които постигнат HbA1c под 6%, имат по-нисък риск от преждевременно раждане, прееклампсия или раждане на голямо за гестационната възраст новородено. Честите хипогликемии пък са причина за раждане на новородено с ниско за гест. възраст тегло – *също носещо риск за поява на някои хронични заболявания по-късно през живота*.

Гестационният захарен диабет – диабетът, изявен за първи път през втората половина на бременността, често може да се контролира успешно само с хранителен режим. Понякога за постигане на целите се налага включване и на инсулин. Метформин и глибурид преминават през плацентата и не се препоръчват по време на бременност. Ако една жена със синдром на поликистозните яйчници е приемала метформин с цел стимулиране на овулацията и е забременявала, тя трябва да спре медикамента след установяване на бременност.

Гестационният захарен диабет повишава риска от макрозомия на плода и усложнено раждане, както и риска за майката да развие захарен диабет тип 2 по-късно през годините. По тази причина 4-12 седмици след раждането трябва да се проведе ново обременяване с глюкоза, като се прилагат критериите за небременни жени. Използването на HbA1c толкова скоро след раждането не е много информативно. Дори резултатите да са нормални, скринингът продължава ежегодно (или на 1-3 години), както и в случай на следваща бременност. Причината за това е, че жените с гестационен захарен диабет имат доживотен риск за изява на ЗДТ2 по-късно, като **50-70%** ще развият диабет до 15-25 години след раждането. Скринингът може да бъде на 1 година, ако жената има по-висок риск – фамилна обремененост за ЗДТ2, висок ИТМ преди забременяването или по време на бременността гестационният диабет не е можел да се контролира само с диета и т.н. Спазването на хранителен режим и приемът на метформин намаляват честотата на изява на ЗДТ2 с 35-40%.

Съществуват рандомизирани клинични проучвания, в които се доказва, че рискът от изява на гестационен захарен диабет през втората половина на бременността може да бъде намален при спазване на определен хранителен и двигателен режим, започващи от ранна бременност.

Лечението на гестационния захарен диабет започва с диета и препоръка за умерена физическа активност. **Целта е в хода на лечението кръвната захар на гладно да бъде < 5,3 mmol/l, 1 час след храна – < 7,8 mmol/l и 2 часа след храна – < 6,7 mmol/l.**

Повечето жени с диагноза гестационен захарен диабет (над 85% от тях) ще могат да постигнат посочените цели само с **диета**. По-конкретно, това ще са близо 70-85% от жените, на които диагнозата е поставена по критериите на Carpenter-Coustan или по критериите на NDDG, и > 85% от жените, при които са използвани още по-занижените критерии – на IADPSG.

Няма универсални препоръки относно това с какво да се хранят жените с гестационен ЗД. Няма и проучвания. Те обаче трябва да приемат минимум 175 грама въглехидрати на ден, минимум 71 грама протеини на ден и минимум 28 грама фибри на ден. Храните, богати на въглехидрати, ще доведат до постпрандиална хипергликемия, така че общите правила при пациентите със захарен диабет са валидни и тук и тези храни трябва да се ограничават. *(Освен това за целите на самата бременност са нужни само 300 ккал над обичайно приеманите дневно от жената, така че налагането на определени ограничения няма да се отрази неблагоприятно върху развитието на плода, но пък ще помогне да се избегнат големите глюкозни екскурзии – бел. реф.).*

Ако диетата не е достатъчна за постигане на целите на лечението, се включва инсулин. Медикаментозното лечение с метформин или СУП (глибирид) е прилагано в различни проучвания, но тъй като тези медикаменти преминават през плацентарната бариера, използването им не се препоръчва. Освен това при около 25% от жените с гестационен захарен диабет с тези медикаменти не може да се постигнат целите на лечението. Прилагането на СУП по време на бременност е опасно, защото е свързано с висока честота на неонаталната хипогликемия и на макрозомията.

Метформин доказано намалява риска от неонатална хипогликемия (сравнено с инсулин), а майката наддава по-малко тегло. За съжаление, метформин преминава през плацентарната бариера. Нивата му в умбиликалната вена са по-високи от тези в майчината циркулация. Приложението му повишава риска от недоносеност на плода, а по-късно в ранна детска възраст децата на майки, лекувани с метформин по време на бременността, по-често страдат от наднормено телесно тегло и затлъстяване. Же-

ните със **синдром на поликистозните яйчници**, лекувани с метформин с цел индукция на овулацията, също трябва да спрат приема му, щом установят бременност. Съществуват рандомизирани клинични проучвания, които **не доказват никаква полза от продължаването му** в тези случаи нито за профилактика на спонтанните аборти, нито за профилактика на гестационния ЗД.

Лечението с инсулин е лечението от първа линия при бременните жени със захарен диабет. Той може да се прилага по схема – в интензифициран инсулинов режим или чрез инсулинова помпа. И двата варианта са еднакво ефективни по време на бременност.

Лечението с инсулин както при жените със ЗД тип 1, така и при тези със ЗД тип 2, известен отпреди бременността, налага много чест кръвнозахарен контрол, в синхрон с описаното по-горе „трифазно“ изменение на инсулиновите нужди – ниски първи триместър, високи втори и началото на трети триместър, и отново бързо намаляващи в края на трети триместър. **Всъщност кривата е четирифазна** – в най-ранна бременност инсулиновите нужди са високи. Те намаляват значително между 9-ата и 16-ата гест. седмица (висок риск от хипогликемия!). След 16-ата гест. седмица инсулиновите нужди се увеличават бързо и трябва да се коригират всяка седмица – всяка седмица инсулиновите дози трябва да се повишават с около 5%, за да се постигат целите на лечението. Най-грубо казано, в края на трети триместър инсулиновите дози са двойно по-високи от тези през първия триместър. Базалният инсулин трябва да съставлява < 50% от общата дневна доза инсулин, а останалите 50% да се разпределят преди всяко хранене под формата на прандиален инсулин. Има обзори, сравняващи различните инсулинови схеми по време на бременност, но те не са демонстрирали предимство на един спрямо друг режим. В края на бременността инсулиновите нужди отново намаляват и кръвнозахарният самоконтрол трябва да стане по-чест.

Жените с известен тип 1 и тип 2 ЗД, трябва да получават **профилактика с аспирин** – 60-150 mg/ден (обикновено 81 mg/ден) от края на първи триместър до раждането на детето, за да се намали рискът от прееклампсия.

Жените със **захарен диабет тип 1** имат повишен **риск от хипогликемия** през първи триместър на бременността. Освен че физиологично контраинсулинарният отговор при хипогликемия намалява при здрави жени в периода на бременността, то при тези със ЗДТ1 той по принцип е нарушен. Рискът от хипогликемия е най-голям между 9-ата и 16-ата гест. седмица, както и последните няколко седмици на бременността. Има и трети значим спад на инсулиновите нужди – те рязко намаляват веднага след изгонването на плацентата. Жените стават много чувствителни към инсулина след раждането и инсулиновите дози трябва рязко да се намалят (*или да не се прилага изобщо инсулин – след раждането/секциото се назначава кръвнозахарен профил и при по-значимо покачване на кръвната захар, над 9-10 mmol/l в хода на деня, инсулинът се възстановява в намалена доза; трябва да се има предвид и желанието за кърмене – то е определящо за това дали ще се продължи изобщо лечението с инсулин, или ще се премине към таблетки при жените със ЗДТ2, и в каква доза*). **След раждането инсулиновите дози са грубо около 35% по-ниски от тези отпреди забременяването. В срок от 1-2 седмици след раждането инсулиновите нужди се възстановяват.** Жените, които кърмят, са изложени на по-висок риск от хипогликемия. Същото се отнася и за тези, които не кърмят, но пропускат често хранения през деня и не спят достатъчно в грижите си за новороденото. Бременната жена трябва да е информирана за всичко това, както и как да се справя с хипогликемиите.

Всички жени със захарен диабет трябва да бъдат подкрепяни в желанието си да кърмят.

Бременността повишава риска от кетообразуване. Съответно жените със ЗДТ1 и в по-малка степен тези със ЗДТ2, имат повишен риск за диабетна кетоацидоза при по-ниски стойности на кръвната захар. Жените със ЗДТ1 трябва да следят за кетони в урината в дома. Рязкото подобрение на гликемичния контрол може да влоши придружаващата ретинопатия и да се наложи често проследяване от офталмолог.

Жените със **захарен диабет тип 2**, които забременеят, често страдат от затлъстяване отпреди бременността. Препоръчва се жените с ИТМ над 25 кг/кв.м преди забременяване (т.е. с наднор-

мено тел.тегло) да наддадат не повече от 7-11 кг в хода на бременността, а тези с ИТМ над 30 кг/кв.м. преди забременяването (т.е. с обезитет) – да наддадат само с 4,5-9 кг.

Добрият гликемичен контрол при жените с известен ЗДТ2 е по-лесно постижим, отколкото при ЗДТ1, тъй като липсва такава глюкозна вариабилност, но пък може да се наложи прилагане на много високи дози инсулин, вкл. и на по-концентрирани препарати. И при тези жени, както при ЗДТ1, след изгонване на плацентата инсулиновите нужди драматично спадат.

Рискът от загуба на плода през трети триместър, например поради прееклампсия, изглежда, е по-висок при жените със ЗДТ2, сравнено със ЗД 1. Целите на артериалното налягане при бременните с диабет са – 120-160/80-105 mm Hg. *Вероятно те са зададени в по-широк диапазон, за да се избегне прилагането на антихипертензивни медикаменти.*

Редакционен коментар

Години наред за гестационен захарен диабет е приеман всеки случай на диабет, установен по време на бременността (по препоръка на СЗО). В Европа все още е така. Трябва да се подчертае обаче, че според АДА диагнозата гестационен захарен диабет се поставя само при скриниране с ОГТТ през 24-28-а гест. седмица, т.е. това е диабет, установен за първи път през втория или третия триместър на бременността, като се прилагат съответните критерии (кръвна захар на гладно $\geq 5,1$ mmol/l ИЛИ кръвна захар на 1-вия час в хода на ОГТТ ≥ 10 mmol/l, ИЛИ кръвна захар на 2-рия час $\geq 8,5$ mmol/l), с уговорката, че няма силно клинично съмнение, че може да е предшестващ диабет. Диагнозата „предшестващ“ ЗД се уточнява в самото начало на бременността – веднага след нейното установяване. В този ранен период членовете на АДА препоръчват да се ползват стандартните критерии за поставяне на диагнозата диабет (кръвна захар на гладно $\geq 7,0$ mmol/l ИЛИ кръвна захар на 2-я час от ОГТТ $\geq 11,1$ mmol/l, ИЛИ HbA1c $\geq 6,5\%$, ИЛИ симптоматична хипергликемия). Това най-често са жени с новооткрит ЗДТ2, много по-рядко ЗДТ1 или тип MODY. Ако оралният глюкозотолерансен тест разкрие предиабет, спазването

на определен хранителен и двигателен режим може да е от полза за предотвратяване на преминаването му в изявен диабет по-късно в хода на бременността. **Липсват ясни препоръки за скриниране за гестационен диабет в интервала между установяването на бременността и втората половина на бременността, въпреки че именно това е най-критичният период – периодът на органогенезата.** Една от причините, изтъквани от авторите на препоръките, е, че диагностичните критерии за поставяне на диагнозата „гестационен захарен диабет“ са валидирани при бременни жени във втората половина на бременността и няма да е „базирано на доказателствата“ тези критерии да се прилагат и в първата половина. Следователно диагнозата „предшестващ захарен диабет“ трябва да се поставя, като се прилагат стандартните диагностични критерии за търсене на захарен диабет извън бременността, чрез ОГТТ или HbA1c, назначени веднага след установяване на бременността, по възможност не по-късно от 13-ата гест. седмица, а диагнозата „гестационен ЗД“ да се поставя през 24-28-а гест. седмица по утвърдените за целта критерии, валидирани при жени във втората половина на бременността (по American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S13-S28.

Подходът в Европа обаче има своето логично клинично обяснение. Ако една жена, която физиологично би трябвало да има склонност към ниска кръвна захар на гладно през първия триместър на бременността, показва склонност към по-високи сутрешни стойности, макар и в диапазона на нормогликемия, може би има смисъл тя да се третира като имаща захарен диабет. Според Ендокринологичното дружество например тестовете за „предшестващ“ ЗД трябва да се извършат до 13-ата гест. седмица, като при измерване на сутрешна кръвна захар на гладно между 5,1 и 6,9 mmol/l да се приеме диагнозата гестационен захарен диабет, а при кръвна захар ≥ 7 mmol/l – новооткрит захарен диабет тип 2, като последният трябва да се докаже с още един тест, например – с HbA1c (Blumer, I. et

al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013; 98(11):4227-4249).

При здравия човек кръвната захар се нормализира до постпрандиални нива още на първия час след хранене. И тъй като се смята, че покачването на постпрандиалната кръвна захар е свързано с диабетната ембриопатия и риска от фетална макрозомия, то занижаването на критериите в хода на ОГТТ звучи логично. Ето защо в България и Европа все още е възприето за гестационен захарен диабет да се приема всяко отклонение в хода на ОГТТ, проведен в хода на бременността, като се прилагат предимно диагностичните критерии при бременни жени. Тези диагностични критерии не са възприети навсякъде в Европа, има редица изключения (например във Великобритания диагностичните критерии при установяване на гестационен захарен диабет се различават – кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l или на 2-рия час в хода на 75-g-ОГТТ $\geq 7,8$ mmol/l поставят диагнозата, като скринингът се провежда първи или втори триместър по преценка на лекаря – NICE, 2015).

България не е единствената страна, в която проблемът за разграничаването на гестационния от предшестващия ЗД не е решен. По-скоро това е световен проблем, като практиките на различните ендокринологични организации се различават дори в рамките на една и съща държава (Agarwal M. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. World J Diabetes 2015 June 25; 6(6):782-791). Разликата между двете обаче е съществена, тъй като носят различно висок риск за майката и за плода.

За диагностични критерии на различните организации – виж Buckley, B. et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. Diabet. Med. 2012; 29:844-854.

М. Боянова

ГЛИКЕМИЧЕН КОНТРОЛ В РОДИЛНОТО ОТДЕЛЕНИЕ – ПРЕПОРЪКИ НА ОБЕДИНЕНИТЕ БРИТАНСКИ ДИАБЕТНИ ОБЩНОСТИ ЗА БОЛНИЧНИ ГРИЖИ – 2017 Г.

Joint British Diabetes Societies for Inpatient care. Management of glycaemic control in pregnant women with diabetes on obstetric wards and delivery units. May, 2017. Available at: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_Pregnancy_final_18082017.pdf. Accessed: Sept., 2019.

Тези препоръки имат за цел да улеснят лекаря при вземането на решения в следните ситуации:

- как да се поддържа нормогликемия при раждаща жена със захарен диабет (известен захарен диабет тип 1, тип 2 или гестационен захарен диабет);
- как да се коригира стероид-индуцираната хипергликемия при бременни жени;
- как да се лекува диабетната кетоацидоза при бременни жени.

Целта при бременните жени със захарен диабет (ЗД) е постигане на кръвна захар, сходна с тази при здрави бременни без диабет. Това означава кръвната захар да се поддържа между 4 и 7,8 mmol/l по време на бременността и между 4 и 7 mmol/l по време на раждането. Има и ситуации, при които гликемичните цели могат да бъдат по-малко стриктни. **От гледна точка на анестезиолога предпочитаната прицелна кръвна захар по време на раждане, е между 5 и 8 mmol/l или между 6 и 8 mmol/l.** Причината е, че жените, които раждат чрез секцио под обща **анестезия**, както и тези, които изберат вагинално раждане с епидурална анестезия, имат **намален усет към хипогликемия** в резултат на прилаганата анестезия. Затова долната прицелна граница за кръвната захар в оптималния вариант не бива да е под 6 mmol/l. Така се намалява рискът от майчина хипогликемия. *Като се има предвид, че контраинсулинарният отговор при пациентите със захарен диабет може да е вече компрометиран отпреди бременността, особено при тези със ЗД тип 1, е разумно гликемичните цели да бъдат по-малко стриктни при прилагане на каквато и да е анестезия (обща, локална).*

Поведението при **диабетна кетоацидоза по време на бременност и раждане** е подобно на това в общия случай. **Различни са** целите за кръвната захар, обемът на влетите течности, честотата на изследване на кръвната захар. Протоколът трябва да бъде съобразен с променящата се инсулинова чувствителност по време на бременност и в края на раждането.

Много от препоръките по време на бременност и раждане се налага да бъдат индивидуализирани. Какъв ще е подходът понякога зависи от типа на диабета – тип 1, тип 2 или гестационен захарен диабет, какво е било лечението преди бременността – само с диета, монотерапия с метформин, комбинирана перорална терапия или лечение с инсулин, има ли риск за плода – има ли вече данни за макрозомия на плода и съответно повисок риск от фетална хипогликемия? Всички тези ситуации не могат да бъдат обхванати в един общ документ и затова тези препоръки имат за цел само да насочат клинициста, без да бъдат ултимативни.

Препоръките в резюме

1. Кръвната захар трябва да се мониторира на всеки час, когато се налага прилагане на кортикостероиди при бременните жени със захарен диабет. Най-ефективният начин за контролиране на кръвната захар в тези случаи е посредством интравенозен инсулин (*перфузор с инсулин – в 100 ml спринцовка се зареждат 50 единици инсулин Актрапид, разредени с 50 ml 0,9% физ. р-р и се определя скоростта на венозната инфузия – скорост 1 означава, че по 1 Е инсулин се подава на всеки 1 час*).

2. По време на раждането кръвната захар трябва да се следи на всеки час! При планирано секцио кръвната захар се проследява сутринта преди секциото, след което по време на самата операция – на всеки половин час, до раждане на новороденото и извеждане на майката от анестезията, до момента, в който тя е вече в пълно съзнание.

3. По време на раждане кръвната захар трябва да се поддържа между 4 и 7 mmol/l.

4. **Всички жени със захарен диабет тип 1** ще имат нужда от продължаване на инсулина по време на раждането под формата на интравенозен инсулин, за да се поддържа това прицелно ниво на кръвната захар. Само някои жени със ЗД тип 2 и с гестационен ЗД ще имат нужда от допълнителен интравенозен инсулин по време на раждането. Ако пациентката има инсулинова помпа, може да продължи да я ползва по време на раждането и сама да поддържа кръвната си захар с участието на лекаря.

5. Ако се използва перфузор с инсулин по време на раждането, скоростта му да се намали с 50% или да се превключи на най-ниската възможна скорост (за *повечето перфузори това е 0,5 Е/час*), щом плацентата е изгонена. Веднага след изгонването на плацентата инсулиновите нужди рязко намаляват – ориентировъчно те са с 25% по-ниски от общата дневна доза инсулин, необходима в края на първия триместър на бременността. *(Като се има предвид, че между 9-а и 16-а гест. седмица, т.е. края на първи триместър и началото на втория, инсулиновите нужди рязко намаляват, 25% по-ниски дози инсулин означава, че след изгонване на плацентата дозите на инсулина ще са много ниски при жените със ЗДТ1 или инсулин въобще няма да е необходим през първите няколко дена след раждането при тези със ЗДТ2 и гестационен ЗД. В срок от 1-2 седмици след раждането инсулиновите нужди се възстановяват. – виж и препоръки на АДА, 2019 г., с. 36-46.*

6. Майките със захарен диабет имат по-висок риск от хипогликемия, особено ако кърмят. Затова те трябва да получават допълнителни калории с всяко хранене и да имат винаги под ръка въглехидратна храна, за да не се стигне до тежка хипогликемия.

7. Жените с гестационен диабет вероятно няма да имат нужда от антидиабетни лекарствени средства след раждането. Тези лекарства не бива да се възобновяват след раждането. Мониторингът на кръвната захар обаче продължава – тя се следи преди хранене и 1 час след храна **до 24 часа след раждането**, за да се документира евентуално повишаване на кръвната захар или хипогликемия. В препоръките се предлага кръвната захар да се измерва един, а не два часа след хранене поради вече изградения навик на бременната.

8. По време на кърмене могат да се приемат метформин и глибенкламид (*практиката в повечето центрове в България е различна*).

Препоръките в пълен текст

Инсулиновите нужди по време на бременност се изменят непрекъснато. Съществуват достатъчно доказателства, че поддържането на близка до нормалната кръвна захар по време на бременност намалява риска от усложнения както за майката, така и за плода. Хипергликемията по време на бременност е доказано вредна независимо дали диабетът е известен отпреди бременността (ЗДТ1 и ЗДТ2), или се е изявил за първи път по време на бременността (гестационен ЗД). В тези препоръки не се засягат по-редките случаи на други видове ЗД и тяхното контролиране по време на бременност.

Кръвната захар по време на бременността трябва да се поддържа между 4 и 7,8 mmol/l, а по време на самото раждане – между 4 и 7 mmol/l. Това най-лесно се постига с продължителна интравенозна инфузия с инсулин. Важно е кръвната захар да се проследява на всеки час. Жените със ЗДТ1 могат да предпочетат да използват инсулиновата си помпа.

Няма много проучвания, които да са доказали ползата от стриктния гликемичен контрол по време на самото раждане. Няколко обсервационни проучвания свидетелстват за по-нисък риск от неонатална хипогликемия. С по-тесния целеви диапазон обаче се повишава рискът от майчина хипогликемия. Според някои автори неонаталната хипогликемия не е директна последица от майчината хипергликемия. Същите автори предлагат по-широк целеви диапазон на кръвната захар по време на раждане – между 4 и 8 mmol/l. Ако приемем тези цели, може изобщо да се избегне интравенозното подаване на инсулин, с което да се намали и рискът от майчина хипогликемия. С по-малко стриктните цели обаче се повишава рискът от неонатална хипогликемия, която може да се отрази на неврологичното развитие на детето по-късно. От друга страна, анестезиолозите имат свое виждане относно майчината безопасност при поддържане на толкова стрик-

тен гликемичен контрол под обща или локална анестезия. Според тях кръвната захар не бива да спада под 5-6 mmol/l поради липсата на адекватна контраинсулинарна защитна реакция в тези случаи.

Прилагане на кортикостероиди при преждевременно раждане

Как да се поддържа кръвната захар в желаните граници **при прилагане на кортикостероиди** на майката? Един възможен подход е да се продължи подкожно прилаганият базален инсулин и да се добави интравенозна инсулинова инфузия, за да се коригира по-прецизно кръвната захар през деня, ако базалният инсулин не е достатъчен. Това е свързано с повече работа за медицинския персонал и налага по-често глюкозно мониториране. Ако пациентът се храни, интравенозно подаваният инсулин обикновено не може да коригира постпрандиалната хипергликемия. Затова в много отделения е възприет **следният протокол** – и базалният, и прандиалният инсулин се продължават в коригирана доза, а интравенозното подаване на инсулин с перфузор се използва **само между храненията** и при нужда – през нощта.

По отношение на влетите течности протоколите в различните болници също много се различават. Някои прилагат декстроза заедно с интравенозния инсулин, други изобщо не добавят вливания. Декстрозата (*в България по-често се влива 5% или 10% глюкоза*) обикновено се включва, когато скоростта на перфузора с инсулин не се променя, а е фиксирана. Така в един момент кръвната захар спада твърде много и вместо да се намали скоростта на перфузора, може да се влее глюкоза. Този подход не се предпочита от всички болници, тъй като е свързан с по-голям риск от обемно претоварване, от хипонатриемия, свързана с глюкозните екскурзии, и поради по-честите хипергликемии в хода на такъв протокол.

Протоколът с интравенозно приложение на инсулин с променлива скорост на перфузора позволява да се избегнат тези усложнения, но кръвната захар трябва да се мониторира

по-често, защото рискът от хипогликемия (и от хипокалиемия) е по-голям.

Кортикостероид-индуцираната хипергликемия може да се коригира и като се продължи обичайната инсулинова схема на пациента, но в по-високи дози.

Преждевременното раждане е често явление при жените със захарен диабет – 36% от жените с тип 1 и тип 2 ЗД раждат преди 37-а гест. седмица. Следователно често се налага прилагане на КС, целящо ускоряване на узряването на белите дробове на плода. Според препоръките на Националния институт по клинични постижения (NICE) от 2015 г. КС трябва да се прилагат на всички жени, при които се очаква преждеременно раждане, за да се стимулира узряването на белите дробове на плода. Това може не само да влоши значително кръвнозахарния контрол, но да стане причина и за преципитиране на диабетна кетоацидоза. По тази причина NICE предлага да се следва утвърден протокол за повишаване на инсулиновите дози специално при жените, които вече са на лечение с инсулин. В тази област обаче почти няма проучвания, по които да се утвърди такъв протокол. *Не всички пациенти реагират еднакво на приложението на кортикостероиди.* В едно проучване се предлага следната схема – в деня на първото приложение на КС да се повиши само дозата на вечерния (базалния) инсулин с 25%; на следващия ден – да се повишат с по 40% всички инсулинови дози, след което в зависимост от продължителността на КС лечение, приблизително след 1 или 2 дена, дозите отново спадат – прилагат се с 20% по-високи от обичайните за пациента; и накрая, след спиране на КС, се възстановяват дозите отпреди КС лечение. Обичайно се правят две приложения на КС в два последователни дена, така че в рамките на 4-5 дена обичайните инсулинови дози се възстановяват. Друг подход е вместо по тази схема инсулиновите дози да се определят според кръвната захар – с приложение на инсулин по назначение. И в двата случая поддържането на кръвна захар между 4 и 7 mmol/l е трудно.

Протокол за поведение при прилагане на КС на бременни с повишен риск от преждевременно раждане

1. Да се изследват изходно обща урина, кръвна захар и електролити (K^+ , Na^+ , бикарбонати). Общата урина (следи се за кетони) и електролитите се изследват на всеки 4-6 часа; кръвната захар – на всеки час! Целта е кръвната захар да бъде между 4 и 7 mmol/l.

2. С първата приложена доза КС да се започне интравенозно прилагане на инсулин (50 Е инсулин Актрапид се добавят към 50 ml 0,9% физ. р-р и се определя с каква скорост да тече перфузорът по алгоритъма в табл. 1); Приложението на интравенозен инсулин обикновено продължава до 24 часа след втората апликация на КС.

3. Базалният инсулин се продължава. В някои центрове прандиалният инсулин също се продължава, а перфузор с инсулин се включва само между храненията, за да се осигури нормална кръвна захар пре- и постпрандиално. (По-опростеният протокол е да не се прилага прандиален инсулин, дори пациентът да се храни, а да се разчита само на перфузора с инсулин. Този протокол е предпочитан и в настоящите препоръки).

4. Допълнително се включва банка 500 ml 5% глюкоза с 1 ампула калиев хлорид (20 mmol/l) със скорост **50 ml/час**. Така се намалява рискът от хипогликемия, хипонатриемия и хипокалиемия. Ако пациентът не се храни и не пие течности, може да се наложи вливане на допълнителни течности. (При хипонатриемия трябва да се избягва прилагането на декстроза/глюкоза).

В табл. 1 е представен алгоритъм за определяне скоростта на перфузора с инсулин при приложение на КС в края на бременността.

Таблица 1

	Алгоритъм 1	Алгоритъм 2	Алгоритъм 3
Алгоритъм за определяне на скоростта на перфузора с инсулин при приложение на КС в края на бременността	При повечето жени	За жените, които не са добре контролирани с алгоритъм 1 или се нуждаят от > 80 Е инсулин/ден през трети триместър	За жените, които не са добре контролирани с алгоритъм 2 (само след като е опитано с алгоритъм 1 или 2 и след консултация с ендокринолог)
Кръвна захар (от капилярна кръв) (mmol/l)	Скорост на инсулиновата инфузия (Е/час, ml/час)		
< 4 mmol/l	Спрете инсулиновата инфузия за 20 минути и лекувайте хипогликемията по известните правила; проверете кръвната захар след 10-15 мин; при нормална кръвна захар възобновете инсулиновата инфузия с по-ниска скорост		
4,0-5,5	0,2	0,5	1,0
5,6-7,0	0,5	1,0	2,0
7,1-8,5	1,0	1,5	3,0
8,6-11,0	1,5	2,0	4,0
11,1-14,0	2,0	2,5	5,0
14,1-17,0	2,5	3,0	6,0
17,1-20,0	3,0	4,0	7,0
>20,1	4,0	6,0	8,0
Цел на кръвната захар – между 4 и 7,8 mmol/l			
При хипогликемия се преминава на предходния алгоритъм (от 2 на 1 например)			

Жените със захарен диабет тип 1, на които се наложи да се прилагат КС в края на бременността, може да успеят да контролират кръвната си захар с инсулинова помпа (ако имат такава), като правят допълнителни болуси и временно повишат базалната скорост на подкожната инсулинова инфузия. Дневната инсулинова доза се повишава средно с около 40%. Непостигането на оптимален гликемичен контрол (т.е. две последователни измервания на кръвната захар надвишават 7,8 mmol/l) налага преминаване към интравенозно подаване на инсулин. В този случай инсулиновата помпа се изключва.

Гликемичен контрол по време на раждане

В табл. 2 е представен алгоритъм за поддържане на нормогликемия по време на раждане при жени със ЗДТ1 и жени със ЗДТ2, лекувани с инсулин отпреди бременността.

Таблица 2

	Алгоритъм 1	Алгоритъм 2	Алгоритъм 3
Алгоритъм за определяне на скоростта на перфузора с инсулин по време на раждане*	При повечето жени	За жените, които не са добре контролирани с алгоритъм 1 или се нуждаят от > 80 Е инсулин/ден през трети триместър	За жените, които не са добре контролирани с алгоритъм 2 (само след като е опитано с алгоритъм 1 или 2 и след консултация с ендокринолог)
Кръвна захар (от капилярна кръв) (mmol/l)	Скорост на инсулиновата инфузия (Е/час, ml/час)		
< 4 mmol/l	Спрете инсулиновата инфузия за 20 минути и лекувайте хипогликемията по известните правила; проверете кръвната захар след 10-15 мин;		
4,0-5,5	0,2	0,5	1,0
5,6-7,0	0,5	1,0	2,0
7,1-8,5	1,0	1,5	3,0
8,6-11,0	1,5	2,0	4,0
11,1-14,0	2,0	2,5	5,0
14,1-17,0	2,5	3,0	6,0
17,1-20,0	3,0	4,0	7,0
> 20,1	4,0	6,0	8,0
Цел на кръвната захар – между 4 и 7,8 mmol/l			
При хипогликемия или ако кръвната захар спада прекалено бързо, се преминава към алгоритъм с по-ниска скорост на перфузора. Хипогликемията се третира със 100 ml 20% глюкоза, която изтича за 15 мин, кръвната захар се проверява след това и ако е вече нормална, се възобновява инфузията с инсулин на по-ниска скорост.			

*При всички жени със захарен диабет кръвната захар трябва да се мониторира през 1 час при започване на раждане; при планирано секцио кръвната захар трябва да се измери поне веднъж преди операцията, след което през половин час до извеждане от анестезия.

Ако кръвната захар е над 7,8 mmol/l в началото на раждането, при всички жени със захарен диабет тип 1 трябва да се започне интравенозно подаване на инсулин, като се следва

горният алгоритъм (табл. 2). Започва се с най-ниските възможни скорости на перфузора за съответния кръвнозахарен диапазон (алгоритъм 1), а при неуспех се преминава към по-високите (алгоритъм 2). Може да се избере още в началото алгоритъм 2, ако инсулиновите нужди през бременността са надхвърлили 80 Е инсулин дневно.

Жените със 3Д тип 2, лекувани с таблетки, и жените с гестационен 3Д може да нямат нужда от инсулин по време на раждането.

Стриктен гликемичен контрол по време на раждане – какви са доказателствата

Неонаталната хипогликемия е резултат от ексцесивното производство на инсулин от плода в отговор на майчината хипергликемия и преноса на глюкоза през плацентата. Това може да продължи и след раждането на новороденото, което да продължи усилено да произвежда по-големи количества инсулин, водещо до неонатална хипогликемия. Това не се случва, ако кръвната захар на родилката се поддържа в оптимални граници. Не всички, но повечето проучвания намират подобна връзка. В едно проучване е установено, че неонаталната хипогликемия (кръвна захар на новороденото $< 2,5 \text{ mmol/l}$) зачестява при майчина кръвна захар $> 8 \text{ mmol/l}$ в хода на раждането. Обратно, нито едно новородено не е имало хипогликемия при поддържане на майчината кръвна захар под 7 mmol/l по време на раждането.

В едно австралийско проучване обаче авторите отричат да има връзка между неонаталната хипогликемия (кръвна захар под $2,6 \text{ mmol/l}$) и кръвната захар на майката, която в същото проучване успешно е поддържана в границата $4\text{--}8 \text{ mmol/l}$, без да се налага прилагане на интравенозна инсулинова инфузия. Участвали са общо 137 жени, от които 114 са имали гестационен захарен диабет.

Патогенезата на феталната хиперинсулинемия може би е по-сложна – възможно е тя да е резултат от недобър гликемичен контрол по време на бременността. В тези случаи е възможно неонаталната хипогликемия да не може да се избегне въпреки добрия кръвнозахарен контрол по време на раждането.

В настоящите препоръки се споменават общо 8 проучвания, от които 3 не намират значима връзка между неонаталната хипогликемия и майчината хипергликемия по време на раждането; 1 проучване, в което майчината кръвна захар е поддържана между 4 и 8 mmol/l, без да е прилаган инсулин, намира, че неонаталните хипогликемии не намаляват; в 1 проучване се заключава, че неонаталната хипогликемия не зачестява при поддържане на майчината кръвна захар в диапазона 4-8 mmol/l; и 1 проучване намира значима разлика, ако кръвната захар е под и над 5 mmol/l – честота на неонаталната хипогликемия 14% срещу 47%, съответно. Проучванията са проведени в периода 1985-2009 г., и то при малки групи пациенти (около 100 във всяко). *Следователно доказателствата в тази сфера са доста оскъдни, а резултатите от малкото проучвания – противоречиви.*

Препоръки за поведение при жени със захарен диабет, лекувани с метформин или интензифициран инсулинов режим по време на бременността – как да процедираме по време на раждането

– При започващо раждане или в деня преди индукция на раждането обичайната антидиабетна терапия се продължава.

– При вече започнало раждане, капилярната кръвна захар да се изследва на всеки час. Спрете прандиалния (бързодействащия) инсулин и метформин (ако се приема), но не спирайте базалния дългодействащ сутрешен или вечерен инсулин. Едно-временно с това, изглежда, е безопасно да се започне интравенозно подаване на инсулин.

– При хипогликемия, кръвна захар < 4 mmol/l, я третирайте с 15 g захар или венозна декстроза/глюкоза, ако пациентката не бива да се храни.

– При **всички жени със захарен диабет тип 1**, които по принцип се лекуват с множество инсулинови инжекции, щом раждането започне, започнете интравенозно подаване на инсулин.

– При планирано секцио кръвната захар се измерва сутринта преди операцията, след което – през половин час, заради прилаганата анестезия.

– При жените със захарен диабет тип 2 може да не се наложи прилагане на интравенозен инсулин. Перфузор с инсулин се включва според алгоритъма по-горе (табл. 2) само ако две поредни измервания на кръвната захар са над 7 mmol/l. Второто измерване трябва да е след половин час, за да не се забавя инфузията с инсулин, ако тя е нужна.

– Перфузорът с инсулин в някои случаи се използва и през нощта, но при чест контрол на кръвната захар. Такава ситуация е например при планирано секцио, а пациентката е с висока кръвна захар предната вечер.

– Жените, които са на лечение с базален дългодействащ инсулин Glargine (Lantus, Toujeo), Detemir (Levemir) или с интермедиерен инсулин Insulatard, Insuman Basal, или Humulin I, трябва да го продължат, в коригирана доза. Бързодействащият инсулин преди хранене се спира, щом се включи перфузор с инсулин.

– Целта е кръвната захар да се поддържа между 4 и 7 mmol/l.

– Жените, на които се прилага окситоцин, може да имат хипонатриемия. При тях не се препоръчват банки с глюкоза или декстроза, които допълнително ще понижат натрия. В останалите случаи по време на раждането обичайно се влива 500 ml 5% глюкоза с 0,9% физ.р-р и 1 ампула калиев хлорид (20 mmol/L) със скорост 50 ml/час. Вливането на течности може да е противопоказано в някои случаи – *това се определя от централното венозно налягане. Например жените с прееклампсия не бива да бъдат обемно обременявани с вливания.*

– След изгонване на плацентата скоростта на интравенозната инфузия с инсулин трябва да се намали с 50% при жените със ЗД тип 1 и ЗД тип 2 и да се спре при тези с гестационен ЗД. При жените с известен отпреди бременността ЗД, инсулиновият режим отпреди бременността се възстановява, след като те започнат да се хранят. Дозите на инсулина първите няколко дни след раждането може да са много по-ниски от обичайните, средно **с 25% по-ниски от тези, необходими в края на първия триместър** (т.е. с 25% по-ниски от най-ниските дози, използвани в някакъв момент от бременността). **При жените с гестационен ЗД след изгонване на плацентата инсулин не се прилага.** Няма

нужда и от перорални медикаменти. Кръвната захар просто се проследява преди хранене и 1 час след храна в рамките на 24 часа след раждането, за да се регистрират евентуални хипер-или хипогликемии.

– В случаите на хипергликемия и нужда от възобновяване на инсулина след раждането трябва да се следва правилото на „застъпването“ – перфузорът с инсулин се изключва 30 мин, след като е приложен подкожният инсулин. Полуживотът на интравенозния инсулин е 5 мин (след изключване на перфузора).

Жени със захарен диабет тип 1 и инсулинова помпа

В родилното отделение може да има и жени със ЗДТ1, които да искат да продължат да използват инсулиновата си помпа. Те ще правят коригиращи болуси или ще зададат малко по-висока базална скорост на инсулиновата подкожна инфузия. Ако обаче се регистрират две последователни кръвни захари над 7 mmol/l или се появят 2+ кетони в урината (или бета-хидроксibuтират в кръвта > 1,5 mmol/l), инсулиновата помпа се изключва и се включва перфузор с инсулин по предложения алгоритъм (табл. 2, алгоритъм 1). След изгонване на плацентата инсулиновата помпа се включва на скоростта отпреди бременността (добре е настройките да се запазят). Ако е планирано секцио, важат общо взето същите правила.

Грижи в постнаталния период

Инсулиновите нужди рязко спадат веднага след изгонването на плацентата. Могат да се прилагат следните правила за определяне на инсулиновите дози в този период: 1) да се възобновят дозите отпреди бременността; 2) ако са отбелязвани редовно, да се намерят в дневника за самоконтрол най-ниските дневни дози, прилагани по време на бременността – това са обичайно дозите в края на първия триместър и началото на втория, и да се приложат те, но намалени с 25%; 3) да се приложат дозите от края на последния триместър, използвани непосредствено преди самото раждане, но намалени с 50%. Всеки един от тези подходи може да свърши работа, но е непредсказуемо какви точно ще са инсу-

линовите нужди в дните след раждането. Затова е много важно кръвната захар да се мониторира на чести интервали.

Жените със ЗДТ1, ползващи инсулинови помпи, трябва задължително да намалят дозите на инсулина, както е обяснил лекуващият ендокринолог. 30 мин след като помпата е включена, се изключва перфузорът с инсулин. Ако лекуващият ендокринолог не е предложил друга схема, ориентировъчните правила са следните:

- Базалната скорост на помпата да се намали на 0,5 единици на час;

- Съотношението инсулин / въглехидрати да се промени на 1 единица инсулин към 15 грама въглехидрати (*обичайно, макар и не задължително, 1 единица бързодействащ инсулин е необходима на всеки 10 грама въглехидрати*);

- Инсулиновата чувствителност да се повиши на 4 mmol/l (помпата да спира да подава инсулин при кръвна захар 4 mmol/l);

- **Целите на гликемичния контрол трябва да се повишат на 6-10 mmol/l.**

- **След раждането обикновено не се налага да се правят болуси при първото хранене на майката!**

- Целта след раждането е да не се допуска майчина хипогликемия, за да може майката да посрещне нуждите на своето новородено дете.

Поведение след раждането при жените с известен отпреди бременността ЗДТ1 или ЗДТ2, лекуван с инсулин

- След раждането скоростта на перфузора да се намали с 50% и да се спре 30-60 мин след първото хранене. След захранване да се възобнови лечението с инсулин, като се потърсят най-ниските дози, прилагани през бременността (около 12-ата г.с.) и тези дози се намалят с 25%. Като алтернатива може да се приложат инсулиновите дози отпреди раждането, намалени с поне 50%. **При първото хранене на майката след раждането обикновено не се налага прилагане на прандиален инсулин! Инсулин може да не е необходим при жените със ЗДТ2 през**

първите 24-48 часа след раждането. Това е строго индивидуално и зависи и от лечението преди бременността.

– Жените, които решат да не кърмят, трябва да се придържат към общите правила на здравословното хранене, без да се налага прием на допълнителни въглехидрати с храната. При желание за кърмене или експресия на кърма в бутилки, се налага прием на допълнителни въглехидрати с храната – до 450 ккал допълнително на ден. Кърменето и експресията на кърма са предразполагащи фактори за хипогликемия. Жените трябва да бъдат посъветвани да приемат по 10-15 грама въглехидрати (закуски) при всяко кърмене/изцеждане на кърма, включително и през нощта! Могат да приемат и богати на въглехидрати течности. Инсулиновите дози в тези случаи ще трябва да се коригират по-често.

Поведение след раждането при жените с известен отпреди бременността ЗД, лекуван с таблетки

– Перфузорът с инсулин, ако изобщо е включван по време на раждането, се спира, щом плацентата е изгонена. Инсулиновите инжекции, ако са прилагани по време на бременността, не се възобновяват.

– Кръвната захар се проследява преди всяко хранене и вечерта преди лягане; целта е да се поддържа кръвна захар между 6 и 10 mmol/l.

– Новородените трябва да се проследят до 24 часа след раждането за неонатална хипогликемия и други усложнения.

– **Щом храненето се възобнови, се възобновява и пероралната терапия, ако тя е включвала метформин или глибенкламид. Тези медикаменти могат да бъдат продължени и по време на кърменето.** Всички други перорални медикаменти не са съвместими с кърменето.

– Метформин не причинява хипогликемия и кръвната захар може да се проследява по-рядко. Храненето трябва да е здравословно, по установените правила при захарен диабет.

Поведение след раждането при жени с гестационен захарен диабет

– След изгонване на плацентата инсулин не е необходим. Кръвната захар се проследява до 24 часа след раждането. Ако е имало съмнение дали диабетът е бил гестационен, или е бил наличен отпреди бременността, до 24-я час след раждането би следвало това да се разбере. Ако кръвната захар преди хранене е над 7 mmol/l, а след храна – над 11,1 mmol/l, вероятно диабетът е предшествал бременността или се изявява в момента.

Грижи и препоръки в постпарталния период

При нормогликемия в непосредствения 24-часов период след раждането следваща проверка за персистиращ захарен диабет се извършва между 6-а и 13-а постпартална седмица. Достатъчно е да се измери кръвната захар на гладно. Алтернативно може да се използва гликираният хемоглобин, макар че в този ранен период след бременността той ще бъде по-малко обективен.

На жените със захарен диабет тип 1 трябва да се изследва ТСХ на 3-и и 6-и месец след раждането поради риск от изява на **постпартален тиреоидит**.

Диабетна кетоацидоза (ДКА) по време на бременност

Кетоните са токсични за плода. Затова ДКА повишава риска за раждане на мъртъв плод. Симптомите при ДКА по време на бременност може да са по-различни – например да се прояви с коремни болки и да е трудно да се разбере дали става дума за преждевременно раждане, или не. Симптомите на гадене, повръщане, полиурия, полидипсия и мускулни крампи са по-типични. Късни симптоми и признаци са сухата кожа, дъх на гнили ябълки, замъглено зрение, тахипнея, тахикардия и променено съзнание (прекома и кома). Затова винаги трябва да се проверяват кетоните в урината. Кръвната захар може да е само леко повишена – по подобие на еугликемичната кетоацидоза. ДКА е спешно състоя-

ние, което се различава от кетозата по време на бременността (свързана с гладуване). **Бременна жена със захарен диабет, която не се чувства добре, винаги трябва да бъде проверявана за наличие на ДКА!**

Диагнозата ДКА по време на бременност се поставя по следните критерии:

– Наличие на захарен диабет (ЗДТ1, ЗДТ2, гестационен ЗД), **дори при нормална кръвна захар** и едно от следните:

- кетони в урината $> 2 +$; или бета-хидроксibuтират в кръвта $> 3 \text{ mmol/l}$ (висок риск при кетони в кръвта $> 1,5 \text{ mmol/l}$) **И**

- **данни за метаболитна ацидоза – кръвногазов анализ от венозна кръв, удостоверяващ наличието на метаболитна ацидоза – $\text{pH} < 7,3$, И/ИЛИ бикарбонати $< 15 \text{ mmol/l}$** (да се има предвид, че бикарбонатите са по-ниски по време на бременност).

Някои жени следят кетоните си в дома. Нормата по време на бременност не е известна, но извън нея нормата им в плазмата е $< 1 \text{ mmol/L}$. Ако се установи кетоацидоза, бременната трябва да се разпита кога последно се е хранила и кога последно е прилаган инсулин.

Лечението на ДКА е с интравенозен инсулин. Ако се използва инсулинова помпа, тя се изключва временно, до овладяване на метаболитната декомпенсация. Следва се протоколът при ДКА. Предпочитано е използването на перфузор с инсулин с фиксирана скорост на перфузора и вливане на глюкозни разтвори при спадане на кръвната захар под определен праг. Трябва да се внимава за обемното натоварване – обичайната скорост на вливанията по време на бременност е 50 ml/час , но при третиране на ДКА само за първия час трябва да се влее 1 литър течности. Вливанията на физиологичен разтвор и глюкоза са неотменна част от лечението на ДКА и те трябва да започнат веднага. В специални ситуации като прееклампсия трябва да се обсъди дали да има вливания. В тези случаи е най-добре жената да бъде лекувана в интензивно отделение, където може да се мониторира и централното венозно налягане.

Предлаганата начална скорост на перфузора с инсулин е $0,1$ единици/kg тегло/час (при 60 kg жена – скорост 6). При липса на достатъчен ефект – спадане на кръвната захар с 3 mmol/l на все-

ки час ИЛИ покачване на бикарбонатите в кръвта с 3 mmol/l на час – скоростта на перфузора се повишава с 1 единица/час (например от 6 на 7), до постигане на ефект. Кръвната захар се проследява на всеки час.

Кръвната захар не е добър критерий за оценка преодоляването на ДКА, особено в случаите на еугликемична ДКА. **Затова овладяването на ДКА трябва да се докаже чрез кръвногазов анализ, удостоверяващ нормализирането на рН.**

Протоколът при ДКА предвижда продължаване на базалния дългодействащ инсулин Glargine (Lantus, Toujeo), Detemir (Levemir) или Degludec (Tresiba), независимо от интравенозното прилагане на инсулин.

Вливането на 0,9% физиологичен разтвор може да започне с 1 литър през първия час и после по 1 литър на всеки 2, 4 и 6 часа след първата банка. Щом кръвната захар спадне под 14 mmol/l, заедно с него, през втори венозен път, се включва 10% декстроза (или 10% глюкоза) със скорост 125 ml/час. Тази скорост може и да не е достатъчна за избягване на хипогликемия. При този протокол интравенозната инфузия е с фиксирана скорост. Вливането на калиев хлорид обикновено започва от втората банка физ. р-р, но това се определя от изходното ниво на калия.

Мониторирането включва изследване на кръвногазов анализ (бикарбонати) и калий след 1 час, след това през 4-6 часа и проследяване за обемно натоварване на майката.

М. Боянова