

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ
КГБОУ ДПО «ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ»

УТВЕРЖДАЮ

Министр здравоохранения
Хабаровского края



А.В. Витько

« 3 » _____ мая _____ 2020 г.

**ВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ
COVID-19 И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

Информационно-методическое письмо
для специалистов здравоохранения

Хабаровск
2020

Временные рекомендации по ведению больных COVID-19 и сахарным диабетом 2-го типа : информ.-метод. письмо для специалистов здравоохранения / М-во здравоохранения Хабаров. края, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» ; сост. Л. Г. Витько. – Хабаровск : Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2020. – 12 с.

Составитель:

Л. Г. Витько – доцент кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКСЗ, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, к.м.н.

Рецензент:

О. В. Ушакова – главный внештатный эндокринолог Хабаровского края, д.м.н.

В условиях пандемии COVID-19 больные сахарным диабетом 2-го типа входят в группу риска тяжелого течения инфекции, что связано как с отягощающим влиянием самого диабета, так и с неблагоприятным коморбидным фоном, характерным для диабетических больных. В информационно-методическом письме представлены целевые показатели гликемического контроля в зависимости от особенностей течения сахарного диабета 2-го типа и тяжести коронавирусной инфекции; рассмотрены все группы сахароснижающих препаратов с точки зрения возможности их применения при COVID-19; уделено внимание потенцирующему или ингибирующему влиянию препаратов, используемых при COVID-19, на эффекты сахароснижающих средств; подробно описаны лечение и мониторинг состояния тяжелых пациентов с клиникой диабетического кетоацидоза и гиперосмолярного синдрома.

Информационно-методическое письмо предназначено для специалистов здравоохранения.

Введение

В условиях пандемии COVID-19 больные сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) входят в группу риска тяжелого течения инфекции. Это связано с тем, что при СД:

- исходно нарушен как гуморальный, так и клеточный иммунитет;
- плохой контроль гликемии нарушает иммунный ответ на вирусную инфекцию и на потенциальную бактериальную инфекцию в легких (вторичное нарушение иммунитета);
- диабетическое поражение микроциркуляторного русла и гипергликемия усугубляют состояние гипоксии и оксидативного стресса, характерных для инфекции любой этиологии;
- пациенты с СД 2-го типа часто имеют ожирение, которое является фактором риска тяжелой инфекции, бронхолегочной патологии, ночного апноэ;
- как правило, у пациентов с СД 2-го типа есть другие хронические заболевания, отягощающие течение инфекции (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, бронхообструктивные заболевания);
- инфекционное заболевание повышает риск развития диабетического кетоацидоза (ДКА) и гиперосмолярного синдрома, которые значительно ухудшают прогноз.

1. Целевые показатели гликемии у больных диабетом в зависимости от тяжести COVID-19 (по наблюдению китайских врачей)

Тяжесть течения COVID-19	Состояние диабета	Параметр	Рекомендуемый уровень гликемии
Легкое	Пациенты с короткой длительностью диабета, с большой ожидаемой продолжительностью жизни, без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, без значимых гипогликемий	Гликемия натощак	4,4–6,1 ммоль/л
		Гликемия в течение дня	6,1–7,8 ммоль/л
Среднее	Пожилые пациенты или пациенты с историей тяжелой гипогликемии, короткой ожидаемой продолжительностью жизни, сосудистыми осложнениями диабета, с коморбидными состояниями	Гликемия натощак	6,1–7,8 ммоль/л
		Гликемия в течение дня	7,8–10,0 ммоль/л

Тяжелое		Гликемия натощак	6,1–7,8 ммоль/л
		Гликемия в течение дня	7,8–10,0 ммоль/л
Критическое		Гликемия натощак	7,8–10,0 ммоль/л
		Гликемия в течение дня	7,8–13,9 ммоль/л

2. Особенности сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа с COVID-19

2.1. **Метформин** может повышать уровень молочной кислоты, приводить к развитию лактатацидоза.

Как действовать:

- Снизить дозировку под контролем гликемии при легкой форме COVID-19.
- Отменить метформин в следующих ситуациях:
 - среднетяжелая и тяжелая формы COVID-19;
 - жалобы на миалгии;
 - развитие ДКА;
 - снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин.

2.2. **Ингибиторы ДПП-4** (вилдаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин) безопасны у пациентов с COVID-19.

Как действовать:

- Продолжить лечение под контролем гликемии при легкой и среднетяжелой форме COVID-19.
- Снизить дозировку (вилдаглиптин, ситаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин) при скорости клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин.
- Отменить ингДПП-4 в следующих ситуациях:
 - тяжелая форма COVID-19;
 - развитие ДКА;
 - отменить саксаглиптин при появлении или прогрессировании клиники хронической сердечной недостаточности (ХСН).

2.3. **Агонисты рецепторов ГПП-1** (эксенатид, лираглутид, семаглутид, дулаглутид) могут вызывать тошноту и рвоту.

Как действовать:

- Продолжить лечение под контролем гликемии при легкой форме COVID-19.
- Отменить агонисты рецепторов ГПП-1 в следующих ситуациях:
 - среднетяжелая и тяжелая формы COVID-19;
 - жалобы на тошноту и рвоту;
 - развитие ДКА;
 - снижение СКФ ниже 30 мл/мин при приеме эксенатида и ниже 15 мл/мин при приеме лираглутида, семаглутида, дулаглутида.

2.4. Ингибиторы НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин) повышают риск ДКА, снижают объем циркулирующей крови.

Как действовать:

- Отменить ингибиторы НГЛТ при любой форме COVID-19.

2.5. Производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид и гликлазид МВ; глимепирид; гликвидон) могут вызвать гипогликемию.

Как действовать:

- Продолжить лечение под контролем гликемии при легкой и среднетяжелой формах COVID-19.
- Снизить дозировку гликлазида и гликлазида МВ, глимепирида, гликвидона при скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин.
- Отменить производные сульфонилмочевины в следующих ситуациях:
 - тяжелая форма COVID-19;
 - гипогликемические состояния;
 - развитие ДКА;
 - снижение СКФ ниже 60 мл/мин при приеме глибенкламида и ниже 15 мл/мин при приеме остальных производных сульфонилмочевины.

2.6. Инсулинотерапия является терапией выбора у пациентов с неуправляемой гликемией вне зависимости от тяжести COVID-19:

- при гликемии выше 13,0 ммоль/л рекомендован перевод на инсулинотерапию с распределением дозы инсулина короткого/ультракороткого действия (ИКД/ИУКД) и базального инсулина в примерном соотношении 1:1;
- старт базального инсулина в дозе 10 ЕД в сутки или 0,1–0,2 ЕД на килограмм веса;
- ИКД/ИУКД назначают в дозе 3–4 ЕД перед основными приемами пищи;

– титрацию дозы базального инсулина проводят по 2 ЕД 1 раз в 3 дня по уровню гликемии натощак; дозы ИКД зависят от уровня гликемии перед едой и количества съеденных углеводов;

– необходим частый контроль гликемии: 7–8 раз в сутки. При лечении больных СД 2-го типа с COVID-19 следует обращать внимание на сбалансированную диету, достаточное потребление жидкости (не менее 2,0 л в сутки с учетом сопутствующей патологии);

– потребность в инсулине у пациентов СД 2-го типа с COVID-19 повышается в 2–3 раза, что необходимо помнить, если больной получал инсулинотерапию еще до развития инфекционного заболевания. Необходимость в лечении инсулином может сохраняться в течение 3–4 недель после выписки из стационара.

3. Влияние специфической терапии, используемой при COVID-19, на эффекты сахароснижающих препаратов

3.1. Хлорохин/гидроксихлорохин способны усиливать эффекты инсулина и препаратов из группы сульфонилмочевины (риск гипогликемии).

3.2. Лопинавир/ритонавир повышают инсулинорезистентность (риск гипергликемии), потенцируют эффекты глибенкламида и иДПП-4 (риск гипогликемии).

3.3. Терапия хлорохином/гидроксихлорохином и гипогликемия могут вызывать удлинение интервала QT в том числе за счет гипокалиемии, поэтому пациентам с эпизодами гипогликемий на данной терапии показан особенно тщательный мониторинг ЭКГ и своевременная коррекция калия крови для снижения риска наджелудочковой/желудочковой экстрасистолии, внезапной смерти.

4. Диагностика и лечение диабетического кетоацидоза (ДКА)

4.1. На догоспитальном этапе или в приемном отделении

- Экспресс-анализ гликемии и анализ любой порции мочи на кетоновые тела.
- 0,9 % раствор NaCl в/в капельно со скоростью 1 л/ч (скорость инфузии может быть ниже с учетом сопутствующей патологии).

4.2. В реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии

• Лабораторный мониторинг:

– экспресс-анализ гликемии – каждые 1 час до снижения уровня 13,0 ммоль/л; затем при условии стабильности 1 раз в 3 часа;

– анализ мочи или плазмы на кетоновые тела – 2 раза в сутки в первые 2 суток, затем 1 раз в сутки;

- общий анализ крови и мочи: исходно, затем 1 раз в 2 суток;
- Na^+ , K^+ плазмы: минимум 2 раза в сутки, при необходимости каждые 2 часа до разрешения ДКА;
- расчет эффективной осмолярности;
- биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, хлориды, бикарбонат, желательного лактата – исходно, затем 1 раз в 3 суток, при необходимости – чаще;
- газоанализ и pH (можно венозной крови): 1–2 раза в сутки до нормализации кислотно-щелочного равновесия.
- Инструментальные исследования и мероприятия:
- катетеризация центральной вены;
- почасовой контроль диуреза; контроль центрального венозного давления (ЦВД) (или другой метод оценки волемии);
- контроль АД, пульса и t° тела каждые 2 часа; ЭКГ не реже 1 раза в сутки или ЭКГ-мониторинг; пульсоксиметрия.

• Регидратация:

- скорость регидратации: суммарный дефицит воды в организме при ДКА: 5–10 % массы тела, или 50–100 мл/кг реальной массы тела. Этот объем жидкости следует возместить за 24–48 часов;
- в 1-е сутки следует восполнить не менее 50 % дефицита жидкости. Начальная скорость регидратации с помощью 0,9 % раствора NaCl в 1-й час – 1,0–1,5 л, или 15–20 мл/кг массы тела. Дальнейшая скорость регидратации корректируется в зависимости от клинических признаков дегидратации, АД, почасового диуреза и центрального венозного давления (ЦВД): при ЦВД < 4 см водн. ст. вводится 1 л жидкости в час; при ЦВД 5–12 см водн. ст. вводится 500 мл жидкости в час; при ЦВД > 12 см водн. ст. вводится 250–300 мл жидкости в час;
- возможно применение режима более медленной регидратации: вводится 2 л в первые 4 часа, еще 2 л в следующие 8 часов, в дальнейшем – по 1 л за каждые 8 часов;
- растворы: 0,9 % раствор NaCl (при уровне скорректированного Na^+ плазмы < 145 ммоль/л); при уровне ГП ≤ 13 ммоль/л: 5–10 % раствор глюкозы (+ 3–4 ЕД ИКД или ИУКД на каждые 20 г глюкозы); коллоидные плазмозаменители (при гиповолемии – систолическое АД < 80 мм рт. ст. или ЦВД < 4 см водн. ст.). Преимущества других кристаллоидных растворов (Рингера, Рингера–Локка, Хартманна и др.) перед 0,9 % раствором NaCl при лечении ДКА не доказаны.

- **Инсулинотерапия:**

- начальная доза ИКД (ИУКД): 0,1–0,15 ЕД/кг реальной массы тела в/в болюсно. Необходимую дозу набирают в инсулиновый шприц, добирают 0,9 % раствором NaCl до 1 мл и вводят очень медленно (2–3 минуты). Если болюсная доза инсулина не вводится, то начальная скорость непрерывной инфузии должна составлять 0,1–0,15 ЕД/кг/ч;

- в последующие часы: ИКД (ИУКД) по 0,1 ЕД/кг/ч в одном из вариантов:

Вариант 1 (через инфузомат): непрерывная инфузия 0,1 ЕД/кг/ч. Приготовление инфузионной смеси: 50 ЕД ИКД (ИУКД) + 2 мл 20 % раствора альбумина или 1 мл крови пациента (для предотвращения сорбции инсулина в системе, которая составляет 10–50 % дозы); объем доводят до 50 мл 0,9 % раствором NaCl.

Вариант 2 (в отсутствие инфузомата): раствор с концентрацией ИКД (ИУКД) 1 ЕД/мл или 1 ЕД/10 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно (+ 4 мл 20 % раствора альбумина/100 мл раствора для предотвращения сорбции инсулина).

Вариант 3 (более удобен в отсутствие инфузомата): ИКД (ИУКД) в/в болюсно (медленно) 1 раз/час шприцем в инъекционный порт инфузионной системы. Длительность фармакодинамического эффекта ИКД (ИУКД) при этом – до 60 минут;

- при легкой форме ДКА в отсутствие нарушений гемодинамики и сознания допустимо п/к введение инсулина по принципу базис-болюсной терапии: инсулин продленного действия 1 или 2 раза в сутки, инсулин короткого действия (ИКД) или инсулин ультракороткого действия (ИУКД) – не реже 1 раза в 4 часа. Скорость снижения глюкозы плазмы (ГП) – оптимально 3 ммоль/л/ч и не более 4 ммоль/л/ч (опасность обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством и отека мозга); в первые сутки не следует снижать уровень ГП менее 13–15 ммоль/л;

- тактика коррекции дозы инсулина в зависимости от скорости снижения ГП от исходной:

- ГП снижается ≤ 3 ммоль/л/ч в первые 2–3 часа: удвоить следующую дозу ИКД. Проверить адекватность гидратации;

- ГП снижается на 3–4 ммоль/л/ч: продолжать инсулинотерапию в той же дозе;

- ГП снижается на 4–5 ммоль/л/ч или снизилась до 13–14 ммоль/л: следующую дозу ИКД (ИУКД) уменьшить вдвое;

- ГП снижается > 5 ммоль/л/ч: следующую дозу ИКД (ИУКД) пропустить. Продолжать ежечасное определение ГП;

– перевод на п/к инсулинотерапию: при улучшении состояния, стабильной гемодинамике, уровне ГП ≤ 12 ммоль/л и рН $> 7,3$ переходят на п/к введение ИКД (ИУКД) каждые 4–6 часов в сочетании с инсулином продленного действия.

- **Восстановление электролитных нарушений:**

- инфузию калия, требующую высокой скорости введения, следует осуществлять в центральную вену;

- в/в инфузию калия начинают одновременно с введением инсулина со следующей скоростью:

- если уровень калия плазмы неизвестен, инфузию начать не позднее чем через 2 часа после начала инсулинотерапии, под контролем ЭКГ и диуреза, со скоростью 1,5 г/час;

- калий плазмы < 3 ммоль/л: уменьшить скорость или остановить введение инсулина и вводить калий 2,5–3,0 г/час;

- калий плазмы 3,0–3,9 ммоль/л: вводить калий 2 г/час;

- калий плазмы 4,0–4,9 ммоль/л: вводить калий 1,5 г/час;

- калий плазмы 5,0–5,5 ммоль/л: вводить калий 1 г/час;

- калий плазмы $> 5,5$ ммоль/л: препараты калия не вводить.

- **Коррекция метаболического ацидоза:**

- этиологическое лечение метаболического ацидоза при ДКА – инсулин;

- показания к введению бикарбоната натрия: рН крови $\leq 6,9$ или уровень стандартного бикарбоната < 5 ммоль/л: вводится 4 г бикарбоната натрия (200 мл 2 % раствора в/в медленно за 1 час), максимальная доза – не более 8 г бикарбоната (400 мл 2 % раствора за 2 часа);

- без определения рН/КЩС введение бикарбоната противопоказано!

5. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) – острая декомпенсация СД, с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень глюкозы плазмы > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией, при отсутствии кетоза и ацидоза. При СД 2-го типа встречается чаще, чем ДКА. Основная причина развития ГГС: выраженная относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с резкой дегидратацией. Провоцирующие факторы: пожилой возраст, рвота, диарея, лихорадка, острые заболевания, применение диуретиков, неправильные медицинские рекомендации (запрещение достаточного потребления жидкости при жажде). Летальность

при этом состоянии выше, чем при ДКА (основная причина летальных исходов при ГГС – тромбозы и тромбоэмболии). Особенность клиники ГГС – полиморфная неврологическая симптоматика (судороги, дизартрия, двусторонний спонтанный нистагм, гипер- или гипотонус мышц, парезы и параличи; гемианопсия, вестибулярные нарушения и др.), которая не укладывается в какой-либо четкий синдром, изменчива и исчезает при нормализации осмолярности. Крайне важен дифференциальный диагноз с отеком мозга во избежание ошибочного назначения мочегонных вместо регидратации. Осмолярность плазмы рассчитывают следующим образом: осмолярность плазмы = $2 (\text{Na}^+, \text{ммоль/л} + \text{K}^+, \text{ммоль/л}) + \text{глюкоза, ммоль/л}$ (норма 285–295 мосмоль/л).

- **Лабораторный мониторинг при ГГС**, как при ДКА, со следующими особенностями:

- желательно – определение уровня лактата (частое сочетанное наличие лактатацидоза);
- коагулограмма (минимум – протромбиновое время).

- **Инструментальные исследования**, как при ДКА. Если после явного снижения гиперосмолярности неврологические симптомы не уменьшаются, показана компьютерная томография головного мозга.

- **Регидратация при ГГС**, как при ДКА, со следующими особенностями:

- объем регидратации выше, чем при ДКА;
- при гипернатриемии используют гипотонические растворы;
- при гиповолемическом шоке ($\text{АД} < 80/50$ мм рт. ст.) вначале в/в очень быстро вводят 1 л 0,9 % раствора NaCl или коллоидные растворы.

- **Особенности инсулинотерапии при ГГС:**

- с учетом высокой чувствительности к инсулину при ГГС в начале инфузионной терапии инсулин не вводят или вводят в очень малых дозах – 0,5–2,0 ЕД/ч, максимум 4 ЕД/ч в/в;
- если через 4–5 часов от начала инфузии, после частичной регидратации и снижения уровня Na^+ сохраняется выраженная гипергликемия, переходят на режим дозирования инсулина, рекомендованный для лечения ДКА;
- уровень ГП не следует снижать быстрее чем на 4 ммоль/л/ч, осмолярность плазмы не более чем на 3–5 мосмоль/л/ч, а уровень натрия – не более чем на 10 ммоль/л в сутки.

- **Восстановление дефицита калия** проводится по тем же принципам, что и при ДКА. Если не было потерь калия с рвотными массами, то дефицит калия обычно менее выражен, чем при ДКА.

- **Профилактика тромбозов и тромбоэмболий.** У пациентов с ГГС крайне высокий риск тромбоэмболических осложнений, поэтому в схему терапии необходимо включать антикоагулянты в среднетерапевтических дозах (гепарин, эноксапарин натрия и т.д.) под контролем коагулограммы до стабилизации состояния больного.

Формат 60×84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Печать оперативная.
Усл. печ. л. 0,69. Уч. изд. л. 0,74 Тираж 16 экз. Заказ 1-1116

Отпечатано в РИЦ Института повышения квалификации
специалистов здравоохранения.
680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9.