

# Neonataalse hüpoglükeemia ravijuhend

Koostajad: Kati Korjus<sup>1</sup>, Maie Veinla<sup>2</sup>, Birgit Suits<sup>1,3</sup>, Merle Areda<sup>4</sup>, Liis Tõnismäe<sup>1</sup>, Leilika Stepanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ida-Tallinna Keskhaigla; <sup>2</sup>Tartu Ülikooli Kliinikum; <sup>3</sup>Pärnu Haigla; <sup>4</sup>Lääne-Tallinna Keskhaigla

Ravijuhend on kasutamiseks Eesti arstidele, ämmaemandatele ja õdedele, kes tegelevad vastsündinute jälgimise ja raviga, ning koosneb põhiosast ja kolmest lisast:

Põhiosas käsitletakse hüpoglükeemia definitsiooni, olulisust, patogeneesi, riskitegureid ning ennetuse ja ravi aspekte.

**Lisa 1.** Algoritm: Neonataalne hüpoglükeemia. Soovitused skriininguks ja raviks

**Lisa 2.** Glükoosigeeli manustamise juhend

**Lisa 3.** Patsiendi infomaterjal

Hüpoglükeemia ravijuhendi esimene versioon koostati Eesti Perinatoloogia Seltsi ravijuhendina aastal 2002 ja käsitlust uuendati SA TÜK Lastekliiniku “Valvearsti teatmiku” aastate 2008, 2011 ja 2019 väljaannetes.<sup>1</sup> Antud ravijuhend hõlmab eelkõige hilisenneaegsete (sündinud > 34<sup>+0</sup> rasedusnädalal) ja ajaliste vastsündinute hüpoglükeemia käsitlust. Käesolev ravijuhend ei käsitle püsivat hüpoglükeemiat.

Neonataalse hüpoglükeemia ravijuhendi eesmärgiks on:

- uuendada ja ühtlustada üle-eestilist neonataalse hüpoglükeemia definitsiooni ja käsitlust;
- tutvustada uut ravimeetodit – suukaudse glükoosigeeli manustamist;
- ennetada ja vältida hüpoglükeemiast tekitatud kahju, eelkõige ajukahjustust, ja ära tunda tõsist hüpoglükeemiat põhjustav põhihaigus;
- vältida füsioloogilise mööduva madala glükoositaseme üleravimist.

## Definitsioon ja olulisus

Hüpoglükeemia on kõige sagedasem metaboolne probleem vastsündinul, kuid universaalset kõikide uuringute poolt üheselt aktsepteeritud ohutut glükoosi kontsentratsiooni läviväärtust ei ole.<sup>10</sup> Erinevate riikide uuemates hüpoglükeemia ravijuhendites on kõige sagedamini kasutatud ravi läviväärtuseks plasma glükoosi kontsentratsiooni < 2,6 mmol/l, mis baseerub Lucas’e jt publikatsioonil aastast 1988.<sup>13</sup>

Mööduv hüpoglükeemia sünnijärgselt on osa ainevahetuse kohanemisest.<sup>3</sup> On oluline eristada seda patoloogilisest häirest, mille tulemuseks on püsiv või korduv hüpoglükeemia, mis võib viia neuroloogiliste probleemideni.<sup>2</sup>

Kerge mööduva asümptomaatilise hüpoglükeemia mõju aju arengule on veel ebaselge, kuid on tõestatud korrelatsioon raske ja püsiva hüpoglükeemia ja ajukahjustuse vahel.<sup>3,12</sup>

Shah’i süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis (2019) leiti, et vastsündinu hüpoglükeemia oli seotud varases lapseas (2–5 aastat) spetsiifiliste kognitiivsete häiretega,

sealhulgas oli suurenenud visuaal-motoorsete (nägemistaju koordineerimine, peenmotoorika) ja täidesaatva funktsiooni häirete (probleemilahendus, planeerimine, tähelepanu kontroll, eesmärgipärane käitumine) risk; ning hilises lapseas (6–11 aastat) lugemis- ja arvutusoskuse probleemidega ning üldiste kognitiivsete häiretega.<sup>10</sup>

Hüpoglükeemia riski tõttu skriinitud ja ravitud lastel ei olnud edasivaatavas uuringus (2022) neonataalse hüpoglükeemia esinemisel võrreldes kontrollgrupiga statistiliselt olulist seost halvema õppeedukusega 9–10 aastasel.<sup>14</sup>

Pärast kirjandusallikate läbitöötamist on meie töögrupi konsensusarvamuse kohaselt veresuhkru referentsväärtused vastsündinule omases üleminekuperioodis järgmised:

- esimesel elupäeval 2,6–5,5 mmol/l
- 24–48 elutunni vanuses 2,8–5,5 mmol/l
- > 48 elutunni vanuses 3,3–5,5 mmol/l

### **Glükoosi ainevahetus sünnil**

Nii lootel kui vastsündinul on glükoos kõige tähtsam energiaallikas. Loote veresuhkru kontsentratsioon veres on sõltuv glükoosi juurdevoolust läbi platsenta ja on enamasti vähemalt 3 mmol/l.<sup>12</sup> Glükoosi kasutatakse ka loote glükogeenivarude ehitamiseks lihastes ja maksas, seda eriti raseduse kolmandal trimestril. Vastsündinu aju kasutab umbes 50% kogu keha glükoosi tarbimisest.<sup>15</sup> Lisaks glükoosile saab vastsündinu aju kasutada ka ketokehasid ja laktaati, kuid ketokehade tase on esialgu madal, mistõttu võib esimesel kahel elupäeval laktaat olla tähtsaim aju kütus.<sup>16</sup>

Sünnil toimuva metaboolse adaptatsiooni käigus hakkab vastsündinu organism tootma glükoosi, kuni algab toitmine. Vastsündinu peab kohanema boolustoitmisega pärast harjumuspärase pideva toitainete juurdevoolu katkemist nabavädi kaudu. Sünniga kaasnev stress ja glükoosi taseme vähenemine soodustavad adaptatsiooni.<sup>12</sup> Sünnituse käigus suurenevad endogeense glükagooni ja katehoolamiinide tasemed 3–5-kordseks ning algatavad glükogeeni lammutamise (glükogenolüüsi).<sup>11</sup> Glükogeeni varud ammenduvad esimese 8–12 elutunni jooksul ja edasi peab vastsündinu ise tootma glükoosi (glükoneogeneesi), sünteesides seda laktaadist, glütseroolist ja aminohapetest.<sup>2</sup> Glükoneogeneesi soodustavad kasvuhormooni ja kortisooli sekretsioon. Samuti reguleerib glükoosi homöostaasi insuliin, mille tase sünnijärgselt väheneb.<sup>11</sup> Toitmise alustamise järel ei sõltu plasma glükoosi kontsentratsiooni säilitamine enam ainult glükoneogeneesist. Kui esimene toitmine hilineb 3–6 tundi, ei suuda ligikaudu 10% tervelt sündinud vastsündinutest hoida vere glükoosi kontsentratsiooni > 1,7 mmol/l.<sup>2</sup>

Esimestel elutundidel on normotroofilisel ajalisel vastsündinul üleminekuperioodis madalad veresuhkru väärtused, mida nimetatakse neonataalseks mööduvaks hüpoglükeemiaks. Vastsündinu tühja kõhu veresuhkru väärtus on 72 elutunni vanuseks vanema lapse ja täiskasvanu referentsväärtustes – 3,5–5,5 mmol/l.<sup>12</sup> Vaatamata hästi kontrollitud metaboolsele adaptatsioonile on vastsündinul suurem risk hüpoglükeemia kujunemiseks võrreldes vanemate laste või täiskasvanutega, ning iga mehhanism, mis häirib füsioloogiliste muutuste jada, suurendab võimalust raske või püsiva hüpoglükeemia tekkeks.<sup>10</sup>

## Patogenees, riskitegurid ja hüpoglükeemia riskiga vastsündinud

Hüpoglükeemia on põhjustatud madalamast glükoosi tootmisest ja pakkumisest võrreldes glükoosi kasutamisega. Vastsündinutel on see tingitud vähestest energiavarudest või häirunud glükoosi produktsioonist (glükogenolüüsist või glükoneogeneesist).<sup>2</sup>

Hüpoglükeemia riskitegurid võivad olla nii ema- kui ka vastsündinupoolsed: <sup>18,19</sup>

- kõrge insuliini kontsentratsioon veres;
- häirunud glükoosi produktsioon ja kasutus;
- vähesed organismi varud (glükogeen, rasv);
- madal reguleerivate hormoonide kontsentratsioon veres (kasvuhormoonid, kortisool, adrenergilised hormoonid);
- kaasasündinud vääramendid;
- ebaselged ning kombineeritud põhjused.

Kahe või enama riskiteguri korral on suurem risk tõsiseks hüpoglükeemiaks.<sup>5,19</sup>

Hüpoglükeemia riskiga vastsündinud: <sup>4,9,11,16,17,20–23,27,29,38</sup>

- ema haigused (diabeet, olenemata tüübist ja ravist) ning ravimid: antidepressandid (serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), beetablokaatorid (labetalool);
- sünnikaal < 2500 g või > 4500 g;
- kasvuhäirega vastsündinud (Fentoni kasvugraafikul sünnikaal < 10 protsentiili või > 90 protsentiili);
- enneaegsed (< 37 rasedusnädala) või ülekantud vastsündinud (> 42 rasedusnädala);
- perinataalne stress: ema preeklampsia/eklampsia, hüpertensioon; sünniasfüksia, loote distressi tõttu keisrilõike teel sündinud laps, mekooniumi aspiratsiooni sündroom, reesuskonflikt, polütsüteemia, sepsis, hüpotermia (< 36,5 °C);
- intensiivravi vajavad vastsündinud;
- pereanamneesis geneetiline hüpoglükeemia;
- hüpoglükeemiaga kulgevad kaasasündinud sündroomid.

Riskiteguriteta vastsündinuid ei pea rutiinselt monitoorima hüpoglükeemia suhtes.

## Sümptomid

Sageli on madala veresuhkru väärtusega lapsed asümptomaatilised ja hüpoglükeemia leitakse kõrge riskiga vastsündinutel hüpoglükeemia skriiningul.

Hüpoglükeemia sümptomid on mittespetsiifilised ja peegeldavad närvisüsteemi reaktsiooni glükoosi puudumisele. Neurogeensed (autonoomsed) sümptomid tulenevad muutustest sümpaatilise närvisüsteemi glükoosi vaegusest ja avalduvad ärrituvuse, treemori, higistamise, tahhüpnöe ja kahvatuse näol. Neuroglükopeenilised sümptomid on põhjustatud aju düsfunktsioonist energiapuuduse tõttu ehk glükoosi defitsiidist ja võivad avalduda loiu imemisena, nõrga või kõrgetoonilise nutuna, teadvushäirena (unisuus, kooma), krampidena ja/või hüpotooniana. Võivad esineda ka mittespetsiifilised sümptomid nagu apnoe, bradükardia, tsüanoos ja hüpotermia.<sup>2,12</sup>

## Ennetamine

Soovitused vastsündinu hüpoglükeemia ennetamiseks:<sup>4,6,11,24,29</sup>

- Sünnijärgselt tagada kõikidele vastsündinutele varajane ja pidev nahk naha kontakt emaga ja/või teise vanemaga, mis soodustab edukat esmast imetamist, kiindumussuhte teket vanemaga ja stabiliseerib vastsündinu kehatemperatuuri.
- Vastsündinu rinnaga toitmist alustada esimesel elutunnil sünnitustoas.
- Hüpoglükeemia riskiga vastsündinut toita regulaarselt 2–3 tunni tagant juba esimesel elupäeval.
- Kui ema seisundi tõttu ei saa alustada varajast imetamist, siis vältida pudelist toitmist ning eelistada teisi toitmismeetodeid (toitmine topsist, oro-/nasogastraalsondi kaudu või sõrm-süstal meetodil).
- Vastsündinust eraldatud emadele õpetada õiget ja korrapärast rindade stimulatsiooni. Rindade stimuleerimist alustada tund pärast sünnitust ja jätkata korrapäraselt vähemalt 8 korda ööpäevas.
- Imetamise ajal hinnata vastsündinu seisundit ja imemistehnikat, vajadusel kaasata imetamisnõustajad.
- Kõiki vastsündinute emasid julgustada alustama imetamist ja alternatiivina rinnapiima väljasõrutamist nii vara kui võimalik.

## Skriining

Skriiningprotokollid erinevad riigiti ja ka riikidesiseselt haiglates. Peamiselt juhendatakse kahest koolkonnast: *Pediatric Endocrine Society* (PES) ja *American Academy of Pediatrics* (AAP).<sup>8,9</sup> Enamikus skriiningprotokollides nii Euroopas (Rootsi 2019, Šveits 2020, Türgi 2018, Taani 2010, Suurbritannia 2017, 2021) kui mujal (Kanada 2019, Uus-Meremaa 2019) on väikeste erinevustega aluseks võetud AAP juhised<sup>8</sup>, kuid osades Soome haiglates 2019 PES juhised.<sup>9</sup>

Skriiningu eesmärk on hüpoglükeemia riskiga vastsündinutel kindlaks teha madalad veresuhkru väärtused ja kiirelt sekkuda, et tagada normoglükeemia.<sup>18</sup>

Riskin'i kokkuvõtva ülevaatliku artikli (2022) soovitusel algab veresuhkru jälgimine 1–2 tundi pärast sündi (või sümptomite ilmnemisel kohe) ning edasi enne toitmist esimesed 12–24 tundi. Madala veresuhkru väärtustega vastsündinute skriinimist jätkatakse ka teisel elupäeval, kuni toitmised õnnestuvad ja veresuhkru väärtused on normaliseerunud.<sup>17</sup>

Mitmete skriiningprotokollide alusel alustatakse veresuhkru kontrolli enne teist rinnaga toitmist ja mitte hiljem kui 2–4 elutunni vanuses (Kanada, Rootsi, Soome). Kui veresuhkru väärtus on  $\geq 2,6$  mmol/l, jätkatakse skriinimist üle toidukorra kuni 24 tunni vanuseks saamiseni (Kanada).<sup>11,19,26</sup>

Suurbritannia Riikliku Tervishoiuteenistuse juhiste järgi aga ei soovitata skriiningu alustamist noorematel kui 4 tunni vanustel vastsündinutel, viidates füsioloogilisele hüpoglükeemiale.<sup>38</sup>

Optimaalne skriiningu sagedus ja kestus jääb kirjanduse alusel ebakindlaks.

Enamik skriiningprotokolle soovitab skriinida, kuni saavutatakse normoglükeemia kahel või kolmel järjestikusel glükoosi mõõtmisel<sup>5</sup> või kuni vastsündinu on püsivalt normoglükeemiline 12–48 tunni vältel.<sup>21,23</sup>

Diabeeti põdevate emade vastsündinutel on 12 tunni vanuseks skriininguga avastatud 96,5% kergetest ja 98% rasketest hüpoglükeemia juhtudest.<sup>20</sup>

Kanada Pediaatria Ühingu protokollid järgi võib suurekaalulistel vastsündinutel ja diabeeti põdevate emade vastsündinutel skriiningu lõpetada pärast 12-tunnist jälgimist, kui

veresuhkru väärtus jääb  $\geq 2,6$  mmol/l, väikesekaalulistel ja enneaegsetel vastsündinutel teisel elupäeval, kui toitmine õnnestub ja veresuhkru väärtus jääb  $\geq 2,6$  mmol/l.<sup>26</sup>

Meie töögrupi konsensusarvamuse kohaselt on soovitatav alustada hüpoglükeemia skriiningut enne teist toitmist, 1,5–4 tunni vanuses. Skriiningu sagedus ja kestus sõltub veresuhkru väärtustest.

Skriiningu võib lõpetada kliiniliselt tervel vastsündinul, kui 2–3 järjestikusel mõõtmisel on saadud ealine normaalne veresuhkru väärtus ja ei esine toitmisprobleeme. Piiripealsed veresuhkru väärtused on soovitatav üle kontrollida järgmisel päeval.

## **Veresuhkru mõõtmine**

Veresuhkru mõõtmiseks kasutatakse tavapraktikas glükomeetrit kui kiiret ja kuluefektiivset võimalust hüpoglükeemia avastamiseks. Glükomeetrid on mitte-ensümaatilise määramismeetodi tõttu madalamate glükoosiväärtuste korral ebatäpsemad kui laboratoorsed analüüsid, kus kasutatakse glükoosi oksüdaasi meetodit (kuldstandard). Täisvereanalüüsides (glükomeetriga mõõtes) on umbes 10–18% madalam veresuhkru kontsentratsioon kui plasmas, sõltudes hematokritist. Kirjanduse andmetel on glükomeetriga mõõdetud kriitiliselt madalad veresuhkru väärtused soovitatav kinnitada plasmast laboris.<sup>4</sup>

Kirjanduse andmetel võib vastsündinutel võtta kapillaarverd nii kannast plantaarpiirkonna mediaalselt või lateraalselt alalt kui ka suurest varbast.<sup>7</sup> Seetõttu kapillaarvere võtmisel tuleb lähtuda haiglas kehtivast kapillaarvere võtmise juhendist ja praktikast.

Teadustöodes rakendatud glükoosi pidev monitooring nahaaluskoe sensoriga ei ole vastsündinutel tavapraktikasse veel juurdunud.<sup>25,39</sup>

## **Ravi**

Ravi eesmärgiks on normoglükeemia saavutamine ja sümptomaatilise hüpoglükeemia ennetamine. Lapsele tuleb tagada normotermia.

Hüpoglükeemia ravi alustatakse regulaarse suukaudse toimisega. Veresuhkru väga madala ( $< 1,5$  mmol/l) ja madala ( $< 2,6$  mmol/l) väärtuse püsimisel vaatamata enteralse toitmise tõhustamisele kasutada glükoosigeeli. Kui kombineeritud suukaudse raviga veresuhkru väärtused ei korrigeeru, tuleb alustada glükoosi intravenoosse infusiooniga.

## **Suukaudne ravi: 40% glükoosigeel koos toimisega**

Hüpoglükeemia raviks soovitatakse uue ravivõimalusena suukaudset 40% glükoosigeeli kombineerituna toimisega.<sup>3,6,10,11,13,16,28,30</sup>

Erinevates uuringutes võib 40% glükoosigeeli manustamine põse limaskestale koos sellele järgneva toimisega vähendada ravile suunamist vastsündinute osakonda, lapse eraldamist vanematest ning suurendada tõenäosust, et kojukirjutamisel toidetakse last rinnaga. Glükoosigeeli kasutamisel võib olla harvem vajalik rakendada intravenooset infusioonravi.

Glükoosigeel on hästi talutav, mitteinvasiivne ja odav ravimeetod. Geeli kasutamine ei põhjusta kõrvaltoimeid ega mõjuta lapse hilistulemit 2 aasta vanuselt.<sup>4,6,31–33</sup>

Geeli doseerimisel tõmmatakse vajalik kogus – 200 mg/kg ehk 0,5 ml/kg – nõelata süstlasse ja masseeritakse sõrmega põse limaskestale. Glükoosigeel imendub kiiresti suu limaskestalt, läheb vereringesse lingvaalse ja sisemise jugulaarveeni kaudu ning osaliselt imendub seedetraktist. Geeli manustamisele peab järgnema toimine. Alustada rinnapiimaga toimisega, teiseks valikuks on doonorinnapiim või imiku piimasegu. Esimesel elupäeval on

soovitav toidukogus hüpoglükeemia raviks 5–10 ml/kg (maksimaalselt 15 ml/kg) toidukorra kohta iga 2–3 tunni tagant.<sup>11,19,34</sup>

Maksimaalselt on lubatud kuus doosi glükoosigeeli 48 tunni jooksul vastsündinutele, kes on stabiilses seisundis ja keda saab suu kaudu toita.<sup>6,10,11,13,16,28,30</sup>

### **Hüpoglükeemia ravi vastavalt veresuhkru väärtustele:**<sup>11,27</sup>

- **Sümptomaatilise hüpoglükeemia** ja/või veresuhkru väärtuse korral **< 1,5 mmol/l** on vajalik lastearsti teavitamine. Lastearst hindab lapse seisundit, toitumiskäitumist ja otsustab, kas intravenoosse raviga alustada kohe. Tõsiste sümptomite (apnoe, krambid, teadvushäired) korral manustada intravenoosselt 10% glükoosi boolusena, millele peab järgnema glükoosi püsiinfusioon. Enne veenitee rajamist masseerida põse limaskestale glükoosigeeli. Samal ajal toita last enteraaalselt (vajadusel nasogastraalsondiga).
- **1,5–1,9 mmol/l** - masseerida 40% glükoosigeel põse limaskestale. Järgneb imetamine, doonorinnapiima ja/või piimasegu andmine 5–10 ml/kg toitumiskorral. Kui hüpoglükeemia 1,5–1,9 mmol/l püsib pärast 2-kordset suukaudset ravi, tuleks alustada intravenoosse infusiooniraviga. Veresuhkru väärtust kontrollida 30–45 minutit pärast ravi alustamist.
- **2,0–2,5 mmol/l** - tõhusta toitmist: imetamist, doonorinnapiima ja/või piimasegu andmist, suurendades toidukoguseid ja toitmise sagedust. Kui järgneval mõõtmisel hüpoglükeemia püsib, teosta suukaudne ravi. Kui püsib hüpoglükeemia 2,0–2,5 mmol/l pärast 2–3 toidukorda ja maksimaalselt 2 järjestikust doosi glükoosigeeli, tuleks kaaluda intravenoosse glükoosi infusiooniga alustamist. Kontrolli veresuhkru taset 1–2 tunni jooksul.
- **2,6–3,2 mmol/l** – arvesta lapse vanusega tundides, vajadusel tõhusta toitmist: imetamist, doonorinnapiima ja/või piimasegu andmist. Kui järgneval mõõtmisel hüpoglükeemia püsib, teosta suukaudne ravi. Kui püsib hüpoglükeemia 2,6–3,2 mmol/l pärast 2–3 toidukorda ja maksimaalselt 2 järjestikust doosi glükoosigeeli, tuleks kaaluda intravenoosse glükoosi infusiooni alustamist. Kui laps on infusioonravil, jätkka sama infusioonikiirusega. Kontrolli veresuhkru väärtust enne järgmist toitmist.
- Veresuhkru väärtus **≥ 3,3 mmol/l** - kontrolli veresuhkru väärtuseid harvem, võib langetada infusiooni kiirust.

### **Intravenoosne glükoosi infusioon**

Intravenoosne infusioonravi on vajalik, kui vastsündinul ilmnevad tõsised sümptomid (apnoe, krambid, teadvushäire) või veresuhkru väärtus ei suurene  $> 2,5$  mmol/l pärast 2 järjestikust suukaudset ravi glükoosigeeliga ja tõhustatud toitmisega. Intravenoosne infusioon on samuti vajalik, kui laps korduvalt oksendab ja ei talu enteraalset toitmist koguse ja sageduse tõstmist.<sup>35</sup>

### **10% glükoosilahuse boolus**

Intravenoosset boolust soovitatakse ainult väga madalate glükoosi tasemete juures või raskete neuroglükopeeniliste tunnustega vastsündinutel, kuna põhjustab liiga suurt veresuhkru taseme kõikumist ning pärsib endogeense glükagooni produktsiooni.<sup>23,27</sup> Erinevate juhiste järgi on väga madal veresuhkru väärtus  $< 1,1$ – $1,5$  mmol/l.<sup>11,37</sup>

Booluse doos on 2 ml/kg 10% glükoosi (100 mg/ml) ehk 200 mg/kg.<sup>11, 27,35-36</sup> Boolus manustatakse 5–15 minuti jooksul.<sup>27</sup>

Boolusele peab alati järgnema kohene püsiinfusioon glükoosi pakkumisega 5–8 mg/kg/min.<sup>11,27</sup>

Kui infusioonravi ajal kujunevad hüpoglükeemiast tingitud rasked neuroloogilised sümptomid nagu loidus, kooma või krambid, tuleks teha korduv glükoosi boolus (200 mg/kg) ja tõsta glükoosi püsiinfusiooni kiirust.<sup>11</sup>

Glükoosi kontsentratsiooni peab uuesti mõõtma 30–45 minutit pärast infusiooni alustamist ja infusiooni kiiruse või lahuse kontsentratsiooni muutmisel.<sup>27</sup>

### Glükoosi pakkumise arvutus

*10% glükoosilahus = glükoosi 100 mg/ml*

*Glükoos mg/kg/tunnis =  $\frac{\text{infusiooni kiirus ml/tunnis} \times \text{glükoosi kontsentratsioon mg/ml}}{\text{kaal kg}}$*

*Glükoos mg/kg/min = Glükoos mg/kg/tunnis: 60*

*Näide: 12,5 ml/tunnis x 100 mg/ml: 3 kg = 416 mg/kg/tunnis*

*Glükoosi doos = 416 mg/kg/tunnis: 60 min/tunnis = 6,94 mg/kg/min*

### Infusiooni kiirus ja kontsentratsioon

Asümptoomsetel patsientidel alustatakse glükoosi infusiooni (4) 5–8 mg/kg/min. Kui intravenoosse 10% glükoosi infusiooni kiirus on 3 ml/kg/tunnis, on glükoosi pakkumine 5 mg/kg/min.

Glükoosi infusiooni kiirus ja kontsentratsioon on piiratud vedeliku mahuga, mida võib patsiendile üle kanda, ja glükoosi kontsentratsiooniga, mis on sobilik veeniteele (kuni 12,5% perifeersesse veeni ja 25% tsentraalveeni). Erandjuhtudel võib ajalistel vastündinutel kasutada perifeersesse veenikanüüli 15% või 20% glükoosilahust, seda range veenitee jälgimisega ja lühiajaliselt. Hüpertoonilisemaid glükoosilahuseid tuleb manustada alati tsentraalse veenikateetri kaudu.<sup>11, 27</sup>

Veresuhkru eesmärkväärtus infusioonravil vastündinutel on 2,8–5,5 mmol/l esimesel 48elutunnil ja 3,3–5,5 mmol/l pärast 48. elutundi.<sup>4,9,35</sup>

Kui süsivesikute pakkumine ületab 12 mg/kg/min või vedeliku pakkumine on > 160 ml/kg/päevas, peaks kaaluma teisi sekkumise viise.<sup>27</sup>

Kui laps vajab suuremat infusiooni kiirust kui 12–16 mg/kg/min või intravenooset ravi pikemalt kui 5 päeva, peab otsima püsiva hüpoglükeemia põhjust.<sup>36</sup>

Erakorralisel juhul, kui veeniteed ei õnnestu rajada, stabiliseerib glükagoon 200 µg/kg lihasesisesi manustatuna veresuhkru väärtuse enamikul vastündinutest 1–2 üheks kuni kaheks tunniks. Seda annust võib korrata, kuid edasised doosid ei pruugi olla efektiivsed. Glükagoon mobiliseerib glükogeeni varud. Pärast esimest annust on varud tõenäoliselt ammendunud.<sup>35</sup>

### Glükoosilahuse infusiooni kiiruse arvutus

*Kiirus ml/tunnis =  $\frac{\text{glükoos mg/kg/min} \times \text{kaal kg} \times 60}{\text{lahuse kontsentratsioon mg/ml}}$*

## **Infusioonravi lõpetamine**

Kui glükoosi kontsentratsioon on stabiliseerunud ja püsib vähemalt 6–9 tundi üle ravi läviväärtuse, võib glükoosi infusiooni kiirust aeglaselt langetada<sup>27</sup>. Glükoosi infusiooni kiirust on oluline langetada järk-järgult, 0,4–1,6 mg/kg/min.<sup>11,27</sup> Kiire glükoosi pakkumise vähendamine võib põhjustada uuesti hüpoglükeemiat.<sup>35</sup>

## **Kokkuvõte**

Hüpoglükeemia on kõige sagedasem metaboolne probleem vastsündinutel. Püsiv või korduv hüpoglükeemia võib põhjustada neuroloogilist kahjustust, seetõttu on õigeaegne hüpoglükeemia diagnoosimine ja ravi olulised. Hüpoglükeemia on põhjustatud madalamast glükoosi tootmisest ja pakkumisest võrreldes glükoosi kasutamisega. Riskigrupi kuuluvad diabeeti põdevate emade vastsündinud, kasvuhäiretega lapsed ning enneaegsed ja ülekanud vastsündinud. Samuti võivad hüpoglükeemia teket soodustada mõned ema ravimid ning geneetilised ja perekondlikud sündroomid. Esmane ja kõige olulisem hüpoglükeemia ennetus on jahtumise vältimine ning varane ja sage imetamine. Sageli kulgeb hüpoglükeemia asümptoomselt või mittespetsiifiliste sümptomitega, mistõttu riskigrupi kuuluvaid vastsündinuid peab esimestel elupäevadel skriinima hüpoglükeemia suhtes. Kui skriiningul avastatakse ealisest normist madalam veresuhkru väärtus, siis esimeseks ravimeetodiks on toitmise tõhustamine. Käesolevasse ravijuhendisse on lisandunud ravivõimalusena suukaudne 40% glükoosigeel, mis kombineeritult toitmisega võib vähendada infusioonravi vajadust. Kui suukaudse raviga soovitud veresuhkru tõusu ei saavutata, on järgmiseks ravimeetodiks intravenoosne glükoosi infusioon. Veresuhkru skriiningu ja ravi võib lõpetada, kui laps sööb hästi ja veresuhkru tase püsib ealistes väärtustes.



## Neonataalse hüpoglükeemia ravijuhendi soovitused

1. Veresuhkru referentsväärtused vastsündinule omases üleminekuperioodis:
  - esimesel elupäeval 2,6–5,5 mmol/l
  - 24–48 elutunni vanuses 2,8–5,5 mmol/l
  - > 48 elutunni vanuses 3,3–5,5 mmol/l
2. Hüpoglükeemia riskiga vastsündinud:
  - ema haigused (diabeet, olenemata tüübist ja ravist) ning ravimid: antidepressandid (serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), beetablokaatorid (labetalool);
  - sünnikaal < 2500 g või > 4500 g;
  - kasvuhäirega vastsündinud (Fentoni kasvugraafikul sünnikaal < 10 protsentiili või > 90 protsentiili);
  - enneaegsed (< 37 rasedusnädala) või üle kantud vastsündinud (> 42 rasedusnädala);
  - perinataalne stress: ema preeklampsia/eklampsia, hüpertensioon; sünniasfüksia, loote distressi tõttu keisrilõike teel sündinud laps, mekooniumi aspiratsiooni sündroom, reesuskonflikt, polütsüteemia, sepsis, hüpotermia (< 36,5 °C);
  - intensiivravi vajavad vastsündinud;
  - pereanamneesis geneetiline hüpoglükeemia;
  - hüpoglükeemiaga kulgevad kaasasündinud sündroomid.
3. Terveid riskiteguriteta vastsündinuid ei skriinita hüpoglükeemia suhtes.
4. Hüpoglükeemia sümptomid võivad olla: ärrituvus, treemor, higistamine, tahhüpnöe, apnoe, kahvatus, tsüanoos, hüpotermia, bradükardia, vereringe kollaps, loid imemine, nõrk või kõrgetämbriine nutt, teadvushäire, krambid ning hüpotoonia.
5. Hüpoglükeemia ennetamiseks on oluline varajane nahk naha kontakt, normotermia tagamine ning imetamine esimese elutunni jooksul. Imetamist jätkata regulaarselt 2-3 tunni tagant.
6. Hüpoglükeemia skriiningut alustatakse 1,5-4 tunni vanuses. Skriiningu sagedus ja kestus sõltub veresuhkru väärtustest.
7. Veresuhkru määratakse glükomeetriga soojast kannast või suurest varbast.
8. Skriiningu võib lõpetada, kui kliiniliselt tervel vastsündinul on 2-3 mõõtmisel saadud ealine veresuhkru väärtus ja ei esine toitmisprobleeme. Piiripealsed veresuhkru väärtused tuleb üle kontrollida järgmisel päeval.
9. Hüpoglükeemia suukaudseks ravimeetodiks soovitatakse 40% glükoosigeeli (0,5 ml/kg) kombineerituna toimisega. Maksimaalselt on lubatud kuus doosi glükoosigeeli 48 tunni jooksul stabiilses seisundis vastsündinutele. Esimesel elupäeval on soovitatav toidukogus hüpoglükeemia raviks 5–10 ml/kg toidukorra kohta iga 2–3 tunni tagant. Kui suukaudse raviga hüpoglükeemia ei korrigeeru, on vajalik intravenoosne glükoosiinfusioon.
10. Hüpoglükeemia käsitluses tuleb arvestada lapse vanust ja veresuhkru väärtust ning ravi teostada vastavalt algoritmile.

## Kasutatud kirjandus:

1. Grünberg H, Saare K Valvearsti teatmik 2019; Tartu Ülikool. Lastekliinik
2. Rozance PJ, Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. Uptodate 2021.
3. De Angelis LC, Brigati G, Polleri G, Malova M, Parodi A, Minghetti D, Rossi A, Massirio P, Traggiai C, Maghnie M, Ramenghi. Neonatal Hypoglycemia and Brain Vulnerability. *Front. Endocrinol.* 2021; 12:634305.
4. Vain NE, Chiarelli F. Neonatal Hypoglycaemia: A Never-Ending Story? *Neonatology* 2021; 118: 522-529.
5. Edwards T, Harding, JE. Clinical Aspects of Neonatal Hypoglycemia: A Mini Review. *Front Pediatr.* 2021; 8: 562251.
6. Edwards T, Liu G, Hegarty JE, Crowther CA, Alsweiler J, Harding JE. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2021; Issue 5. Art. No: CD012152.
7. CLSI. Collection of Capillary Blood Specimens. 7th Edition, GP42. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
8. Adamkin D.H. and Committee on Fetus and Newborn Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127(3):575-579.
9. Thornton P. S. et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* 2015; 167; 238–245.
10. Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay, C. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2019; 115: 116-126.
11. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy A-K et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age  $\geq 35$  weeks. *Acta Paediatr.* 2019; 00:1-14.
12. Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? | *Archives of Disease in Childhood* 2015;0:1-6.
13. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297(6659): 1304–1308.
14. Shah, R, Dai D, Mckinley C et al Association of Neonatal Hypoglycemia With Academic Performance in Mid-Childhood. *JAMA* 2022; 327(12):1158-1170.
15. Vannucci RC, Vannucci SJ. Hypoglycemic brain injury. *Semin Neonatol* 2001; 6(2): 147-155
16. Stanley A. et al Re-Evaluating “Transitional Neonatal Hypoglycemia”: Mechanism and Implications for Management. *J Pediatr* 2015; 166(6):1520-1525.
17. Riskin A, Carcia-Prats JA. Infants of women with diabetes. Uptodate 2020.
18. Puchalski ML, Russell TL, Karlsen K, Neonatal Hypoglycemia: Is There a Sweet Spot? *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018; 30(4):467–480.
19. Guideline: Hypoglycaemia-Newborn. Queensland Clinical Guidelines. Sept 2019.
20. Voormolen, D. N. et Associates. Neonatal Hypoglycemia Following Diet-Controlled and Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2018; 41:1385–1390.
21. Cummings CT, Ritter V, LeBlanc S, Sutton AG. Evaluation of Risk Factors and Approach to Screening for Asymptomatic Neonatal Hypoglycemia. *Neonatology* 2022; 119:77-83.
22. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, et al. Late Pregnancy  $\beta$  Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *Pediatrics* 2016; 138(3): e20160731.

23. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev* 2017; 104: 51–56.
24. ECFNI, Mitanchez D, Hellström-Westas L et al., European Standards of Care for Newborn Health: Hypoglycaemia in at risk term infants.2022.
25. McKinlay CJ et al. Continuous glucose monitoring in neonates: a review. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3:18.
26. Narvey MR, Marks SD. The screening and management of newborns at risk for low bloodglucose. *Paediatr Child Health* 2019; 24(8):536-554.
27. Rozance PJ. Management and outcome of neonatal hypoglycemia. Uptodate 2022.
28. Ter M, Halibullah I, Leung L, Jacobs S. Implementation of dextrose gel in the management of neonatal hypoglycaemia. *J Paediatr Child Health* 2017; 53:408–411.
29. Wight NE; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Term and Late Preterm Neonates, Revised 2021. *Breastfeed Med.* 2021 May;16(5):353-365.
30. Sharma A, Davis A, Shekhawat PS. Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Transl Pediatr.* 2017; 6(4):335–348.
31. Hegarty JE, Harding JE, Gamble GD, Crotwther CA, Edlin R, Alsweilwe JM. Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Med.* 2016; 13(10):e1002155.
32. Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S. Single dose of prophylactic oral dextrose gel reduces neonatal hypoglycaemia. *Evid Based Med* 2017; 22(2):62.
33. Harris DL, Weston PJ, Signal M, Chase JG, Harding, JE. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9910):2077–2083.
34. Identification and Management of Neonatal Hypoglycaemia in the Full Term Infant. British Association of Perinatal Medicine 2017.
35. Hypoglycaemia in the neonate. Newborn Services Clinical Practice Committee 2019
36. Abramowski A, Ward R, Hamdan AH. Neonatal Hypoglycemia. [Updated 2022 Sep 5]. In: StatPearls [Internet].
37. Ahola T, Metsäranta M, Jokinen E. Hypoglykemian ehkäisy ja hoito vastasyntyneellä. 2021.
38. Hypoglycaemia Clinical Guideline V3.0 2021.NHS Royal Crownwall Hospitals.
39. Hernandez TL, Hay Jr WW, Rozance PJ Continuous glucose monitoring in the neonatal intensive care unit: not quite ready for `plug and play` *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2018; 0:F1-F2.

# Lisa 1. Algoritm: Neonataalne hüpoglükeemia. Soovitused skriininguks ja raviks.

**Veresuhkru referentsväärtused:** < 24 h  $\geq 2,6$  mmol/l, 24–48 h  $\geq 2,8$  mmol/l, > 48 h  $\geq 3,3$  mmol/l

## Hüpoglükeemia riskiga vastsündinud:

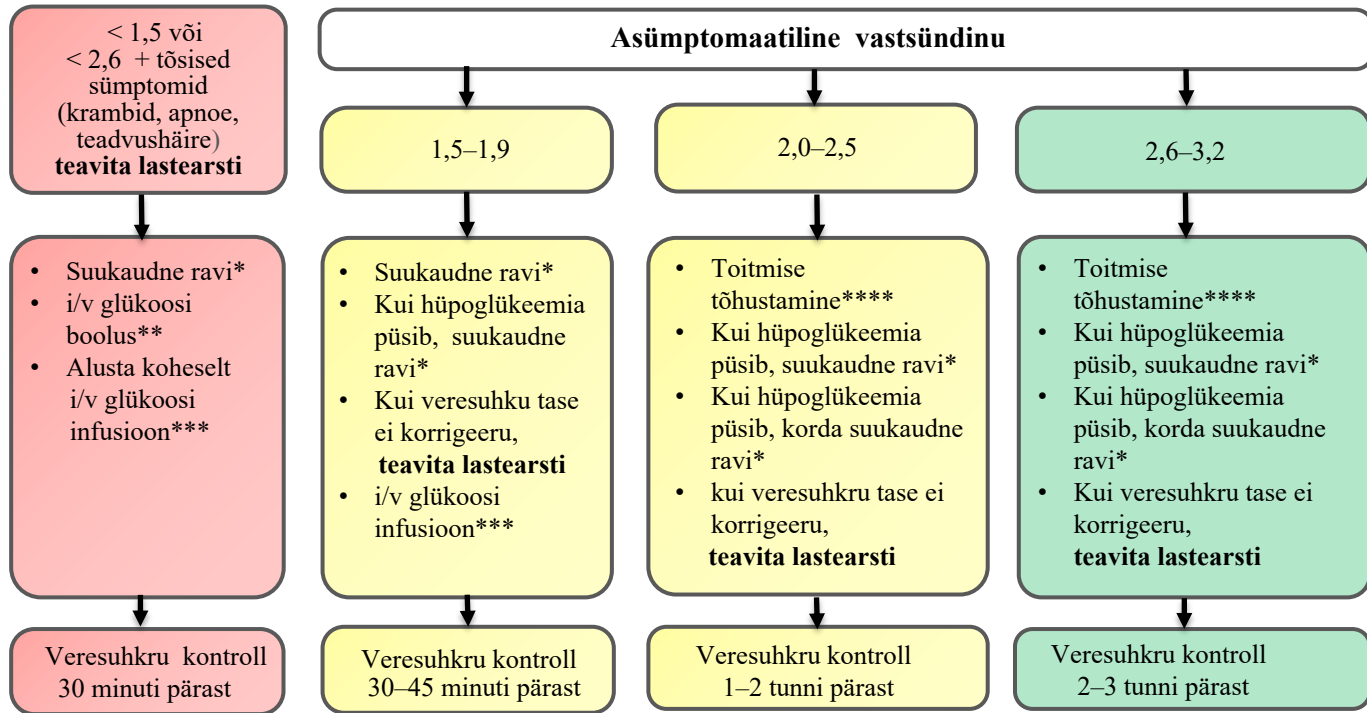
- ema haigus: diabeet (olenemata tüübist ja ravist) ning ravimid: antidepressandid (serotoniini tagasihaarde inhibiitorid), beetablokkerid (labetalool);
- sünnikaal < 2500 g või > 4500 g;
- kasvuhäirega vastsündinu (Fentoni kasvugraafikul sünnikaal <10 protsentiili või >90 protsentiili);
- enneaegsed (< 37 rasedusnädala) või ülekanud vastsündinud (> 42 rasedusnädala);
- perinataalne stress: ema preeklampsia/eklampsia, hüpertensioon; sünniasfüksia;
- loote distressi tõttu keisrilõike teel sündinud laps, mekooniumi aspiratsioonisündroom, reesuskonflikt, polütsüteemia, sepsis, hüpotermia (<36,5 °C);
- intensiivravi vajavad vastsündinud;
- pereanamneesis geneetiline hüpoglükeemia;
- hüpoglükeemiaga kulgevad kaasasündinud sündroomid.

## Hüpoglükeemia sümptomid:

- loid imemine;
- ärrituvus ;
- hüpotoonia;
- treemor, krambid;
- teadvushäire;
- nõrk või kõrgetooniline nutt;
- higistamine;
- tahhüpnöe, apnoe;
- kahvatus, tüanoos;
- hüpotermia;
- bradükardia, vereringe kollaps.

**Hüpoglükeemia ennetamine:** esimene imetamine sünnitustoa 1. elutunnil, turvaline nahk naha kontakt, vastsündinule tagada normotermia (36,5–37,5 °C), imetamist jätkata 2-3 tunni tagant.

**Alustada skriininguga** 1,5–4 tunni vanuses.  
Veresuhkru tase (mmol/l) määrata glükomeetriga



**Lõpetada skriininguga**, kui kliiniliselt tervel lapsel on 2-3 mõõtmisel saadud veresuhkru ealine referentsväärtus ja ei esine toitmisprobleeme. Piiripealsed veresuhkru väärtused üle kontrollida järgmisel päeval.

\***Suukaudne ravi:** 40% glükoosigeel 0,5 ml/kg põse limaskestale + kohene imetamine ja/või doonorriinapiim/imiku piimasegu 5–10 ml/kg toitmiskorral  
Glükoosigeeli tohib anda maksimaalselt 6 korda 48 elutunni jooksul.

\*\*i/v 10% glükoosilahuse boolus: 2 ml/kg 5–15 minuti jooksul

\*\*\* i/v glükoosi infusioon: 10% glükoosi infusioon (4) 5–8 mg/kg/min  
Infusiooni algkiirus 3 ml/kg/h = 5 mg/kg/min

\*\*\*\* **Toitmise tõhustamine:**

- Sage imetamine, 2–3 tunni tagant
- Rinnapiim/doonorriinapiim/imiku piimasegu 5–10 ml/kg/toitmiskorral

# Lisa 2. Glükoosigeeli manustamine

40% dekstroos monohüdraadi geel (GlucoGel)



1. Valmista ette:
  - Glükoosigeeli pudel
  - 2 ml süstal
  - Puhas tutik
  - Neerukauss
  - Puhas tops
  - Kindad

Ära katsu sõrmega pudeli tippu!



2. Kontrolli glükoosigeeli kehtivusaeg.

Uue geeli avamisel märgista pudel uue kehtivusajaga. Geel on kõlblik 30 päeva peale avamist.



3. Teosta käte antiseptika ja vala geel topsi.



4. Tõmba süstlasse vajalik kogus geeli →  
Aseta süstal ja tutikud neerukaussi.  
Pane kindad kätte.

**GEELI KONSENTRATSIOON 400 mg/ml**

**ANNUSTAMINE**

**200 mg/kg = 0,5 ml/kg**

2,0 kg	1,0 ml
2,5 kg	1,25 ml
3,0 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,75 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,25 ml
5,0 kg	2,5 ml



5. Kuivata patsiendi põse limaskest tutikuga.



6. Lükka süstlast geeli sõrme peale.



7. Masseeri geeli patsiendi põse limaskestale.  
Suure koguse geeli võib jagada kaheks osaks ning masseerida mõlemale põse limaskestale.  
Märkus: terve annuse manustamine ei tohi ületada 3 minutit.

### **Lisa 3. Patsiendi infomaterjal**

#### **Vastsündinu hüpoglükeemia**

Teile on antud see infoleht, sest teie lapsel on kõrge risk veresuhkru languseks ehk hüpoglükeemiaks. Veresuhkur on vajalik energiaallikana kogu organismi tööks. Kui vastsündinu veresuhkru tase on madal pikemat aega või langeb korduvalt või on väga madal, võib see mõjutada lapse aju kasvu ja arengut.

Last tuleb imetada esimese elutunni jooksul. Toitke oma last sagedasti ja regulaarselt, vähemalt 3 tunni tagant. Hüpoglükeemia ennetamiseks on lisaks toitmisele oluline tagada lapsele normaalne kehatemperatuur, hoides last soojas, vanemaga nahk naha kontaktis. Emaga või teise vanemaga nahk naha kontakt soodustab rinnaga toitmise õnnestumist.

Hüpoglükeemia tekke suhtes kuuluvad riskigruppi vastsündinud:

- kellel esineb kasvuhäire (sünnikaal on liiga väike või liiga suur);
- kes on sündinud enneaegsena (enne 37 rasedusnädalat) või üle kantuna (üle 42 rasedusnädala);
- kelle ema põeb raseduse ajal diabeeti (olenemata diabeedi tüübist ja ravist);
- kelle ema tarvitab teatud ravimeid;
- kes on läbi elanud sünnitusaegse stressi või vajavad intensiivravi.

Teie laps on üks nendest kõrge riskiga laste grupist. Hüpoglükeemia riskiga vastsündinud vajavad sagedasemaid vereanalüüse, et kontrollida veresuhkru väärtust. Selleks võetakse paar tilka verd lapse kannast või suurest varbast.

Veresuhkru hakatakse mõõtma enne teist toitmist ja jätkatakse, kuni veresuhkru tase on korduvalt mõõtmisel normis (norm sõltub lapse vanusest).

Teie lapsel võib esineda hüpoglükeemia, kui ta ei söö hästi, tal on jäsemetes värinad, tema nahk on külm või higine, tema hingamine on kiirenenud, kuid sagedamini esineb hüpoglükeemia ilma sümptomiteta.

Teie lapse ravi sõltub sellest, kui madal on tema veresuhkru tase, kui hästi ta sööb ja kas esineb teisi kaasuvaid terviseprobleeme.

Kui teie lapse veresuhkru tase on madal, masseeritakse lapse põse limaskestale glükoosigeeli. Sellele peab järgnema toitmine.

Kui teie lapse veresuhkru tase on väga madal, tema seisund ei ole hea ning pärast toitmist veresuhkru tase ei ole tõusnud, võib olla vajalik ravi veenisisesse glükoosilahusega. Sel juhul vajab teie laps intensiivsemat jälgimist ja ravi.

Enamasti laheneb hüpoglükeemia ravi foonil esimeste elupäevade jooksul. Harvadel juhtudel võib hüpoglükeemia püsida kauem, sel juhul võib vastsündinu vajada täiendavaid uuringuid.