

ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПЕРГЛИКЕМИЯ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ ПОЛИПРАГМАЗИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА В ГОСПИТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Хроническая гипергликемия при СД 2-го типа сопровождается повреждением многочисленных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов, что приводит к необходимости фармакологической коррекции соответствующих заболеваний. Некоторые применяемые препараты являются метаболически нейтральными, другие способны вызывать гипо- или гипергликемию либо изменять реакцию больного сахарным диабетом на лечение. Необходимо помнить о потенциальной возможности влиять на уровень гликемии препаратов, которые используют в лечении пациентов с сахарным диабетом, а также о том, что прием препаратов способен исказить лабораторные показатели уровня гликемии, что может привести к неверной интерпретации результатов исследований, если не учитывать факт их применения у пациента.

Ключевые слова: полипрагмазия, гипогликемия, гипергликемия, сахарный диабет 2-го типа, лекарственные взаимодействия.

Yu.A. SOROKINA¹, PhD in biology, O.V. ZANOZINA^{1,2}, MD, L.V. LOVTSOVA¹, PhD in medicine, V.V. STOLYAROVA¹, MD, K.A. BORISOVA¹, I.A. ZHUKOV¹

¹ Nizhny Novgorod Medical University of the Ministry of Health of Russia

² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital

HYPOGLYCEMIA AND HYPERGLYCEMIA: POTENTIAL RISKS OF POLYPRAGMASIA IN TYPE 2 DIABETES IN HOSPITAL SETTINGS

Chronic hyperglycemia imposes damage on a number of cell types and is strongly correlated with the variety of related complications such as eyes, kidneys, cardio-vascular system etc. This fact implies pharmacological treatment. Some are metabolic neutral, some are apt to provoke hypoglycemia and/or hyperglycemia, invert pharmacological response. To take into account a potential role of treatment on glucose level is crucial for pharmacotherapy in patient with T2DM. Besides, some drugs may distort the meaning of lab tests.

Keywords: polypragmasia, hypoglycemia, hyperglycemia, diabetes mellitus type 2, drug interactions.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1]. Таким образом, коррекция основного показателя гипергликемии является основополагающим фактором фармакотерапии при СД2. Но в связи с многочисленными осложнениями и сопутствующими заболеваниями пациенты вынуждены принимать одновременно с сахаронизирующими препаратами других фармакологических групп [2]. Некоторые из них являются метаболически нейтральными, другие способны вызывать гипо- или гипергликемию либо изменять реакцию больного сахарным диабетом на лечение.

Цель – изучить особенности влияния препаратов различных групп, применяемых для лечения некоторых сопутствующих заболеваний, при сахарном диабете 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 30 эпизодов больных сахарным диабетом 2-го типа, прошедших плановую госпитализацию в ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» в 2017 г. Субъекты мужчины (11 человек) и женщины (19 человек), в возрасте от 44 до 77 лет, получающих базисную инсулинотерапию и пероральные сахароснижающие препараты по поводу СД2, а также иные группы препаратов для лечения сопутствующих заболеваний в соответствии со стандартами [3] и алгоритмами [1] оказания помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе рассмотрения проводимой фармакотерапии изученной группы пациентов были выявлены наиболее распространенные группы препаратов, которые потенциально метаболически активны – могут вызвать гипогликемию и/или гипергликемию у пациентов с СД2 (табл. 1).

При изучении возможных механизмов воздействия на уровень глюкозы у пациентов с СД2 были выявлены три наиболее важных: панкреатический, печеночный и периферический. Так, например, панкреатический механизм воздействия включает в себя изменение симпатического влияния на секрецию α -клетками инсулина (α -адренергические агонисты подавляют секрецию инсулина даже при стимуляции этого процесса глюкозой).

Таблица 1. Метаболически активные препараты фармакотерапии при СД 2

| Основное заболевание | Препарат для коррекции |
|---------------------------|---|
| Сахароснижающие препараты | Производные сульфонилмочевины, иДПП-4, метформин |
| Инсулины | Инсулин НПХ, аналоги инсулина длительного действия |
| Сопутствующее заболевание | Препарат для коррекции |
| Артериальная гипертензия | Бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы, антагонисты кальция, иАПФ, БАР, агонисты имидазолиновых рецепторов |
| ИБС | Антиатеросклеротические (статины, фибраты), антикоагулянты, верошпирон |
| ХСН | Диуретики тиазидные, петлевые |
| Нейропатические боли | Карбамазепин, НПВС, амитриптилин |
| Подагра | Глюкокортикоиды, НПВС, аллопуринол |
| Инфекции МВП, ЖКТ | Антибиотики (цефалоспорины, ампициллин), антимикробные химиотерапевтические средства (фторхинолоны) |
| Нарушения метаболизма | Витаминные комплексы (α -липовая кислота, никотинамид) |
| Гипотиреоз | Левотироксин натрия |

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, МВП – мочевыводящие пути, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

β -адренергические агонисты стимулируют секрецию инсулина, вероятно, путем повышения концентрации внутриклеточного цАМФ [4], изменение внутриклеточного и внеклеточного содержания K^+ Na^+ Ca^{2+} . При стимуляции секреции глюкозой возрастает потребление O_2 и использование АТФ. Это сопряжено с индуцированной K^+ -деполяризацией мембраны, что приводит к быстрому проникновению в клетку Ca^{++} по потенциал-зависимому каналу. Слияние инсулин-содержащих секреторных гранул с плазматической мембраной и происходящая в результате секреция инсулина – процесс, зависимый от кальция. Стимуляция секреции инсулина глюкозой происходит и с участием метаболитов фосфатидилинозитола. В процессе секреции инсулина участвует и цАМФ, который потенцирует эффекты глюкозы и аминокислот. Этот нуклеотид стимулирует высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных органелл или активирует киназу, фосфорилирующую какой-то компонент системы микрофиламенты, – микротрубочки (что обуславливает ее чувствительность к Ca^{2+} и способность к сокращению) [5].

Печеночный путь воздействия контаминирующих лекарственных препаратов на уровень гликемии представлен влиянием на гликогенолиз в ответ на выброс катехоламинов, а также на глюконеогенез. А также через метаболизм препаратов.

Периферическое воздействие опосредовано либо влиянием на инсулиновую чувствительность тканей (GLUT4), либо через фармакокинетические взаимодей-

ствия с сахароснижающими препаратами и препаратами инсулина [6, 7].

Систематизированная информация о механизмах препаратов, которые могут привести к снижению уровня глюкозы крови, при терапии сопутствующих заболеваний и осложнений сахарного диабета 2-го типа представлена в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, пути воздействия препаратов на уровень глюкозы крови пациентов с СД2 разнообразны и нередко сочетаются друг с другом.

- Блокирование эффектов катехоламинов на β -рецепторы (метопролол, бисопролол).

- Блокирование эффектов катехоламинов на α -рецепторы (амитриптилин).

- При одновременном применении с гипогликемическими средствами производными сульфонилмочевины имеются сообщения об усилении гипогликемического действия фенофибрата. Установлено, что действие дериватов опосредуется через активацию факторов транскрипции генов, известных как рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом- α (PPAR- α). Рецепторы PPAR α , играющие важную роль в регулировании окисления жирных кислот, преимущественно экспрессируются в метаболически активных, энергопотребляющих тканях (печень, сердце, скелетные мышцы и почки). Активируя эти рецепторы, увеличивается синтез и секреция инсулина, увеличивается утилизация глюкозы [7–10].

- Вытесняют пероральные сахароснижающие препараты из связи с белками, свободная фракция активна (НПВС).

- НПВС и салицилаты в высоких дозах ингибируют синтез простагландина Е (который ингибирует секрецию эн-

Таблица 2. Препараты и механизмы, приводящие к снижению уровня глюкозы крови

| Лекарственный препарат | Механизм эффекта | | |
|---------------------------|------------------|------------|----------------|
| | панкреатический | печеночный | периферический |
| β -адреноблокаторы | да | да | да |
| α -адреноблокаторы | да | | |
| НПВС | да | | да |
| иАПФ | | | да |
| Амитриптилин | да | да | |
| Препараты кальция | да | | |
| Пиридоксин | | да | |
| БАР | | | да |
| Моксонидин | да | | |
| Мексидол | | | да |
| α -липовая кислота | да | | да |
| Варфарин | | да | да |
| Антигистаминные | да | | |
| Никотинамид | да | | да |
| Фибраты | да | | да |

догенного инсулина) и усиливают, таким образом, базальную секрецию инсулина, повышают чувствительность бета-клеток поджелудочной железы к глюкозе.

■ Моксинидин: агонизм к имидазолиновым I_1 -рецепторам ведет к увеличению секреции инсулина.

■ Дифенгидрамин обладает ганглиоблокирующим свойством – угнетает симпатическое влияние на панкреатическую железу (α).

■ Амитриптилин – обладает периферическим адреноблокирующим свойством, а со временем вызывает десенситизацию бета-адренорецепторов.

■ Варфарин может вытеснять препараты сульфонилмочевины из связи с белками плазмы и, таким образом, увеличивает их концентрацию в плазме. Также конкуренция на уровне метаболического пути CYP2C9 в печени, с участием которого происходит метаболическая трансформация обоих препаратов.

■ При одновременном применении аллопуринол усиливает действие гипогликемических препаратов, но при длительном применении вызывает инсулинорезистентность.

■ Ингибиторы АПФ и БАР приводят к снижению инсулинорезистентности и улучшению метаболизма глюкозы, что связывают с увеличением образования брадикинина и улучшением микроциркуляции [7–9].

■ Тиоктовая кислота оказывает инсулиноподобное действие, усиливая инсулиновые эффекты [11].

С другой стороны, назначаемые для коррекции сопутствующих заболеваний препараты способны повысить уровень глюкозы крови у пациентов с СД 2-го типа, а также снижать эффективность сахароснижающей терапии. Систематизированная информация представлена в *таблице 3*.

В случае если препарат способен некоторым образом снижать уровень глюкозы у пациента с СД2, то данный факт может быть рассмотрен как дополнительный положительный эффект, позволяющий более эффективно бороться с гипергликемией, так и в качестве потенциально опасного, ввиду того, что гипогликемия провоцирует обострение сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшает продолжительность и качество жизни у данной категории пациентов [2]. Если у препарата отмечается способность провоцировать гипергликемию, увеличивать инсулинорезистентность, то, несомненно, данный факт может ухудшить течение заболевания и снизить эффективность терапии. Наряду с этим:

■ Бета-адреноблокаторы могут ингибировать секрецию инсулина, изменять метаболизм углеводов и увеличивать периферическую резистентность к действию инсулина, что приводит к гипергликемии. Однако они могут также ингибировать действие катехоламинов на глюконеогенез и гликогенолиз, что сопряжено с риском тяжелых гипогликемических реакций у больных сахарным диабетом [6–9].

■ Статины тормозят процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии транспортера глюкозы через мембрану клетки GLUT-4 и подавляя GLUT-1 в жировой ткани. Это приводит к снижению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетку и снижению чувствительности к инсулину, что может способствовать возникновению нарушений толерантности к глюкозе.

Таблица 3. Препараты и механизмы, приводящие к повышению уровня глюкозы крови

| Лекарственный препарат | Механизм эффекта | | |
|--------------------------|------------------|------------|----------------|
| | панкреатический | печеночный | периферический |
| Глюкокортикоиды | | да | да |
| Диуретики | да | да | да |
| Антагонисты кальция | да | | |
| Карбамазепин | да | | да |
| Статины | да | да | да |
| Аллопуринол | | | да |
| β-адреноблокаторы | да | да | да |
| Амитриптилин (длительно) | да | | |
| L-тироксин | | | да |

Статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуя на β-клетки поджелудочной железы путем угнетения глюкозостимулируемого увеличения свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого иона. Подавление синтеза убихинона, эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедленному образованию АТФ (аденозинтрифосфата) в панкреатических β-клетках, а следовательно, к задержке высвобождения инсулина из клеток [12, 13].

■ Замена внеклеточного Na^+ на какой-либо другой одновалентный катион, истощение запасов K^+ (диуретики), блокирование Ca^{2+} (противосудорожные) ослабляют эффекты глюкозы и других стимуляторов секреции инсулина.

■ Тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм инсулина [6–9].

Не всегда эффект того или иного препарата на уровень глюкозы крови у пациентов с СД2 является однозначным. Так, можно встретить данные, одновременно свидетельствующие о побочном эффекте препарата, как гипергликемии, так и гипогликемии. Это объясняется поливалентностью препарата (амитриптилин, бета-блокаторы), различными уровнями взаимодействия (аллопуринол с производными сульфонилмочевины и при длительном использовании) и многими другими механизмами. Так, например, микробиота кишечника влияет на патологические метаболические механизмы, важные в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Антибактериальная терапия может повреждать микрофлору кишечника. В одном из европейских исследований было выявлено, что лечение 2–5 курсами антибактериальной терапии повышало риск возникновения сахарного диабета при использовании пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и фторхинолонов со скорректированным показателем ОШ от 1,08 (95% ДИ 1,05–1,11) для пенициллинов до 1,15 (95% ДИ 1,08–1,23) для фторхинолонов. Риск развития диабета был прямо пропорционален количеству курсов антибиотиков и увеличи-

вался на 37% (ОШ = 1,37, 95% ДИ 1,18–1,58) для более 5 курсов фторхинолонов. Не было отмечено связи между применением противовирусных препаратов и противогрибковых лекарственных средств и риском развития сахарного диабета в последующем. Таким образом, применение определенных групп антибиотиков повышает риск развития сахарного диабета в будущем [14].

С другой стороны, абсолютный риск гипергликемии, связанной с приемом моксифлоксацина, составляет 6,9 случая на одну тысячу обследованных пациентов; левофлоксацина – 3,9; ципрофлоксацина – 4 случая на одну тысячу обследованных пациентов. Абсолютный риск гипогликемии составляет при приеме моксифлоксацина – 10 случаев на одну тысячу пациентов; левофлоксацина – 9,3; а ципрофлоксацина – 7,9 случая на одну тысячу обследованных пациентов. Ученые отмечают, что прием пациентами с сахарным диабетом антибиотиков из класса макролидов не характеризуется такой высокой вероятностью развития дисгликемии. Абсолютный риск развития гипергликемии составил 1,6 случая на одну тысячу пациентов, гипогликемии – 3,7 случая. У пациентов, получавших цефалоспорины, абсолютный риск развития гипергликемии составил 2,1 случая на одну тысячу пациентов, гипогликемии – 3,2 случая.

Такое разнонаправленное действие антибиотиков и фторхинолонов представляет потенциальную угрозу для пациентов с СД 2-го типа. Механизмы воздействия разно-

образны и не всегда предсказуемы. Например, вероятно, что фторхинолоны, как хлорохин, хинидин, хинин, снижают деградацию инсулина и могут повышать концентрацию инсулина в крови и увеличивать риск гипогликемии [15].

Выводы

1. Необходимо помнить о потенциальной возможности влиять на уровень гликемии препаратов, которые используют в лечении пациентов с сахарным диабетом.
2. При назначении терапии больным сахарным диабетом по возможности следует избегать полипрагмазии.
3. Гипергликемия, как и неконтролируемая гипогликемия, вызываемая препаратами для лечения сопутствующих заболеваний, нежелательна больным сахарным диабетом, так как на этом фоне возможно развитие острых осложнений, прогрессирование поздних осложнений.
4. Прием изученных препаратов способен исказить лабораторные показатели уровня гликемии, что может привести к неверной интерпретации результатов исследований, если не учитывать факт их применения у пациента [16].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 8-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2017, 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158./Standards of specialized medical care in diabetes. Edited by Dedova II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 8th Issue. *Sakharny Diabet*, 2017, 20(15): 1-112. doi: 10.14341/DM2017158.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Арапова С.Д. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2013. 1024 с. / Dedov II, Melnichenko GA, Andreeva EN, Arapova SD. Rational pharmacotherapy of endocrine system diseases and metabolic disorders: a guide for practitioners. Under the Society. Under the general editorship of Dedov II, Melnichenko GA. Moscow: Litterra, 2013. 1024 p.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №858н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете». /Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No 858n On the Approval of the Standard of Specialized Medical Care in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus of November 9, 2012.
4. Шпаков А.О., Деркач К.В. Аденилатциклазная сигнальная система в печени и поджелудочной железе в норме и при диабетической патологии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 2016, 102(9): 1030-1050. /Shpakov AO, Derkach KV. Adenylyl cyclase signaling system in the liver and pancreas in the norm and in diabetic pathology. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2016, 102 (9): 1030-1050.
5. Шаройко В.В., Тенникова Т.Б. Молекулярные механизмы секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса и перспективные мишени фармакологического воздействия для лечения сахарного диабета. *Наука и образование*, 2015, 2(78): 91-98. /Sharoiko VV, Tennikova TB. Molecular mechanisms of insulin secretion by β -cells of islets of Langerhans and promising targets for the pharmacological treatment of diabetes mellitus. *Nauka i Obrazovanie*, 2015, 2 (78): 91-98.
6. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общ. ред. А.Г. Гилмана, ред. Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ. М.: Практика, 2006: 1286-1305. / Goodman and Gilman's: the Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by Gilman AG, Hardman J and Limberd L. M: Practice, 2006: 1286-1305.
7. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с. / Clinical pharmacology: national leadership. Ed. Yu.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepakhin, V.I. Petrova. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 976 p.
8. Руководство по гериатрии и геронтологии в 4 томах. Том 3. Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР, 2010. 896 с. / Guide on gerontology and geriatrics in 4 volumes. Volume 3. Ed. by Yarygin VN, Melentieva AS. Moscow: GEOTAR, 2010. 896 p.
9. Энциклопедия лекарств 2017. РЛС. Выпуск 25. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС-2016. 1288 с. /Encyclopedia of medicines. 2017. RLS. Issue 25. Edited by Vyshkovskiy GL. Moscow: RLS-2016. 1288 sec.
10. Кошель Л.В., Романцова Т.И. Роль фенофибратов в лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*, 2009, 4: 99-103 / Koschel LV, Romantsova TI. The role of fenofibrate in the treatment of microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Sakharny Diabet*, 2009, 4: 99-103
11. Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике. *Медицинский совет*, 2016, 17: 28-33. /Strokov IA, Fokina AS. Alpha-lipoic acid as the main pharmacological treatment of diabetic polyneuropathy in the hospital and polyclinic. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 17: 28-33.
12. Александров А.А. и др. Статины и сахарный диабет: незнание – не аргумент. *Лечащий врач*, 2012, 7: 116-122. /Alexandrov AA, et al. Statins and diabetes: ignorance is not an argument. *Lechashchiy Vrach*, 2012, 7: 116-122.
13. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Статины и риск развития сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2012, 2: 77-82. /Drapkina OM, Kostyukovich MV. Statin use and the risk of developing diabetes. *Sakharny Diabet*, 2012, 2: 77-82.
14. Boursi B et al. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(6): 639-648. doi: 10.1530/EJE-14-1163.
15. Случаи развития гипогликемии при терапии норфлоксацином (Минздравсоцразвития РФ) Информационное письмо ЦЭБЛС № 76/ИНРЦ в Региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств 13.04.2011. <http://www.labclinpharm.ru/> дата обращения 10.01.2018. /Hypoglycemia cases in the norfloxacin therapy (Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation) Information letter of Center for Medicinal Products Evaluation and Research No. 76/Information-computing center to the Regional centers for monitoring the safety of medicines of 13.04.2011. <http://www.labclinpharm.ru/> the date of circulation on 01/10/2018.
16. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. М.: Стандартинформ, 2009: 46-64. /Clinical laboratory technologies. GOST R 53079.4-2008. Clinical laboratory research quality assurance. Part 4. Rules for conducting a pre-analytic stage. Moscow: Standartinform, 2009: 46-64.