

Лекарственно-индуцированные гипогликемии: фокус на препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих лекарственных средств

О.Д.Остроумова^{1,2}, Е.С.Акимова², А.И.Кочетков¹, А.П.Переверзев¹

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

В последнее время перед врачами встает проблема возникновения у пациентов состояний гипогликемии, вызванных приемом лекарственных средств, которые не являются препаратами для лечения сахарного диабета. Это связано с ростом числа мультиморбидных заболеваний у людей старших возрастных групп и, следовательно, увеличением количества применяемых одновременно препаратов (полипрагмазия). Гипогликемия может осложнить течение сопутствующих заболеваний, способствует возникновению нарушений ритма, повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, когнитивных нарушений, включая деменцию, увеличивает частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда. К факторам риска развития у пациентов лекарственно-индуцированной гипогликемии относятся: пожилой и старческий возраст; снижение скорости клубочковой фильтрации, печеночная недостаточность (снижение глюконеогенеза), снижение потребления пищи (недостаточное потребление глюкозы); чрезмерное потребление алкоголя (снижение глюконеогенеза, недостаточное потребление пищи); одновременный прием нескольких лекарственных средств, которые могут привести к гипогликемии. Наиболее часто лекарственно-индуцированная гипогликемия развивается на фоне применения фторхинолонов, пентамидаина, хинина, β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и инсулиноподобного фактора роста (IGF). Главным способом профилактики лекарственно-индуцированной гипогликемии является отказ от его применения и/или замена другим лекарственным средством, не имеющим данного побочного эффекта. Если полностью отказаться от приема препарата невозможно, необходимо свести к минимуму риск гипогликемии следующими способами: использовать длительное введение в организм той же концентрации лекарственного вещества (по возможности пролонгированные формы), снизить дозу препарата (использовать наименьшую из возможных эффективных доз), контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Ключевые слова: гипогликемия, лекарственно-индуцированная гипогликемия, побочные эффекты лекарственных средств, пожилой и старческий возраст.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированные гипогликемии: фокус на препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих лекарственных средств. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 59–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190196

Review

Medically induced hypoglycemia: focus on medications not included in the group of antihyperglycemic medications

Olga D. Ostroumova^{1,2}, Elizaveta S. Akimova², Aleksei I. Kochetkov¹, Anton P. Pereverzev¹

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology – Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Recently, doctors face the problem of patients with hypoglycemia conditions caused by the use of drugs that are not drugs for the treatment of diabetes. This is due to the increase in the number of multimorbid diseases in people of older age groups and, consequently, an increase in the number of drugs used simultaneously (polypharmacy). Hypoglycemia can complicate the course of concomitant diseases, contributes to the occurrence of arrhythmias, increases the risk of cardiovascular events, cognitive impairment, including dementia, increases the frequency and duration of episodes of myocardial ischemia. Risk factors for the development of drug-induced hypoglycemia include: elderly and senile age; reduced glomerular filtration rate, liver failure (reduced gluconeogenesis), reduced food consumption (insufficient glucose consumption); excessive alcohol consumption (reduced gluconeogenesis, insufficient food intake); simultaneous intake of several drugs that can lead to hypoglycemia. The most frequently drug-induced hypoglycemia develops against the background of the use of quinolones, pentamidine, quinine, β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and insulin-like growth factor. The main vehicle to prevent drug-induced hypoglycemia is to stop its use and/or replace it with another drug that does not have this side effect. If it is impossible to completely abandon the drug, it is necessary to minimize the risk of hypoglycemia in the following ways: use long-term administration of the same concentration of the drug (if possible, prolonged forms), reduce the dose of the drug (use the lowest possible effective doses), control the concentration of glucose in the blood.

Key words: hypoglycemia, drug-induced hypoglycemia, adverse drug reaction, older age.

For citation: Ostroumova O.D., Akimova E.S., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P. Medically induced hypoglycemia: focus on medications not included in the group of antihyperglycemic medications. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 59–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190196

По данным общей статистики Регистра сахарного диабета (СД), на 31.12.2017 [1] общая численность пациентов с СД составила 4 498 955 (3,06% населения Российской Федерации), из них больных СД 2-го типа (СД 2) – 92,1% (4,15 млн человек). При СД 2 пик распространенности приходится на возраст 65–70 лет. Число больных СД 2 в возрасте 65 лет и старше составляет 2 271,5 тыс. (54,7% от общего числа больных СД 2).

В последнее время перед лечащими врачами встает проблема возникновения у пациентов состояний гипогликемии, вызванных приемом лекарственных средств (ЛС), которые не являются препаратами для лечения СД. Отчасти это связано с ростом числа мультиморбидных заболеваний и, следовательно, увеличением количества применяемых

одновременно препаратов (полипрагмазия), что особенно характерно для пациентов старших возрастных групп.

Полипрагмазия – это необоснованное одновременное назначение большого количества ЛС, клиническими последствиями которого являются развитие нежелательных побочных реакций (НПР) и снижение эффективности фармакотерапии [2]. Официальная медицина РФ определяет полипрагмазию как «одновременное назначение 5 и более ЛС» [2]. Чаще всего полипрагмазия встречается у пациентов пожилого и старческого возраста, что связано с наличием у них мультиморбидных состояний (могут иметь до 8 значимых хронических заболеваний), требующих назначения большого количества ЛС на длительной или постоянной основе [2]. Так, частота полипрагмазии у

пациентов в возрасте 60–69 лет достигает 28,6%, а у больных 80 лет и старше – 51,8% [2].

Полипипрагмазия является основным фактором развития НПР у больных пожилого и старческого возраста [2]. У лиц старше 60 лет частота осложнений от приема ЛС возрастает в 2 раза по сравнению с пациентами молодого возраста, у 70-летних – в 7 раз [2]. Это связано не только с полипипрагмазией, но и с возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых ЛС, что и служит причиной появления некоторых особенностей межлекарственных взаимодействий. Иначе говоря, чем больше болезней, тем больше назначений ЛС и выше вероятность их побочных действий [2].

Ситуация с лекарственно-индуцированной гипогликемией усугубляется, к сожалению, как следует признать, недостатком знаний о фармакокинетики, фармакодинамике и механизмах взаимодействия между собой многих ЛС, используемых для лечения сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 2, а также их взаимодействиях с сахароснижающими препаратами. Снижение уровня глюкозы в сыворотке крови, вызванное ЛС, происходит благодаря нескольким фармакокинетическим или фармакодинамическим механизмам их взаимодействия, также могут возникать аддитивные гипогликемические эффекты [3]. Многие лекарственные препараты, используемые в клинической практике, влияют на метаболизм глюкозы, нарушая баланс между основными гормонами, регулирующими углеводный обмен (инсулин, глюкагон, катехоламины), стимулируют повышение концентрации в крови гормонов роста и кортизола [3].

Изменения гомеостаза глюкозы включают прямое увеличение секреции инсулина, косвенное увеличение секреции инсулина за счет снижения деградации инкретиновых гормонов (глюкагоноподобный пептид-1, англ. glucagon-like peptide-1, и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, синоним – глюкозозависимый инсулиотропный пептид, ранее распространенные наименования: гастроингибиторный полипептид, гастроингибиторный пептид, англ. gastric inhibitory polypeptide), цитотоксические эффекты на клетки поджелудочной железы, приводящие к увеличению высвобождения инсулина, снижение глюконеогенеза, усиление катаболизма глюкозы, снижение выделения глюкагона из клеток поджелудочной железы [4]. Многие ЛС, о которых пойдет речь в данном обзоре, влияют на гомеостаз глюкозы посредством сочетания этих механизмов.

Недооценка гипогликемических эффектов препаратов, не относящихся к группе сахароснижающих ЛС, может привести к самым разным неблагоприятным последствиям как для пациента, так и для лечащего врача. Может даже возникнуть угроза жизни пациента, необходимость срочной госпитализации, увеличиваются расходы на лечение и на государственном уровне, и на уровне семьи.

Данная проблема требует всестороннего понимания, осведомленности о механизмах действия разных ЛС на метаболизм глюкозы, так как они могут существенно снижать уровень глюкозы в крови, необходимо также знать и прогнозировать взаимодействие лекарственных препаратов между собой, помня о возможном кумулятивном эффекте, уметь прогнозировать НПР. В конечном счете необходимо стремиться к использованию оптимальной схемы фармакотерапии с позиций как эффективности, так и безопасности [3].

В данной статье рассматривается проблема лекарственно-индуцированной гипогликемии, ее актуальность для врачей-клиницистов, разбираются основные препараты, не используемые для лечения СД 2, которые могут вызывать гипогликемию. Вопросы развития гипогликемии на фоне сахароснижающих препаратов выходят за рамки этого обзора и рассматриваться не будут.

В первую очередь необходимо определиться с дефиницией гипогликемии, так как единого определения гипогликемии не существует. По данным российских клинических ре-

комендаций о лечении СД [5], состоянием гипогликемии стоит называть уровень глюкозы плазмы менее 2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой, или менее 2,2 ммоль/л – независимо от симптомов. В алгоритмах специально подчеркивается, что единого общепризнанного определения гипогликемии не существует [5].

Гипогликемия может осложнить течение сопутствующих заболеваний, способствует возникновению аритмии, повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, когнитивных нарушений, включая деменцию, увеличивает частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда [5].

Основной причиной гипогликемии является избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне или из эндогенных источников (глюконеогенез), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа) [5].

Описано большое количество факторов, провоцирующих развитие гипогликемии [5]. И среди них – некоторые лекарственные препараты, не используемые для контроля уровня сахара в крови. К факторам риска развития у пациентов лекарственно-индуцированной гипогликемии относят пожилой и старческий возраст [6]; снижение скорости клубочковой фильтрации; печеночная недостаточность (снижение глюконеогенеза); снижение потребления пищи (недостаточное потребление глюкозы); чрезмерное потребление алкоголя (снижение глюконеогенеза, недостаточное потребление пищи); одновременный прием нескольких ЛС, которые могут привести к гипогликемии. Данные факторы риска, в принципе, могут обуславливать развитие лекарственно-индуцированной гипогликемии у любого человека, даже без СД. Однако у пациентов, страдающих СД, этот риск резко возрастает, особенно если такой пациент находится на инсулинотерапии. Для пациентов с СД 1-го типа к описанным выше факторам риска добавляются потребление кофеина, нарушение сна, чрезмерные физические нагрузки [7].

Тот факт, что вызывающие в этом случае гипогликемию ЛС используются не для лечения гипергликемии, а для лечения других заболеваний, опасен еще тем, что подобные эпизоды гипогликемии менее предсказуемы, причем и для врача, и для самого пациента. К сожалению, эта проблема находится только на начальных этапах изучения. Причинно-следственная связь между несхароснижающими препаратами и гипогликемией в большинстве случаев имеет малый или средний уровень доказательности. Однако количество этих препаратов впечатляет: в специальном систематическом обзоре [8] сообщается о 164 различных ЛС, которые не являлись сахароснижающими, но применение которых было ассоциировано с развитием эпизодов гипогликемии.

Авторы этого систематического обзора [8] проанализировали литературные источники из электронных баз данных (MEDLINE, EMBASE, Web of Science и SCOPUS) и информационной системы по лекарственным средствам Micromedex до ноября 2007 г. Всего авторы обзора обнаружили 448 исследований, в которых описаны 2696 случаев лекарственно-индуцированной гипогликемии на фоне приема 164 различных ЛС, не являющихся антидиабетическими. Наиболее часто упоминались фторхинолоны, пентаминидин, хинин, β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и инсулиноподобный фактор роста.

Авторы обзора [8] акцентируют внимание на актуальности проблемы лекарственно-индуцированной гипогликемии и говорят о необходимости проведения дифференциальной диагностики между гипогликемией данной этиологии и гипогликемическими состояниями, вызванными другими причинами. Актуальность проблемы объясняется частотой возникновения лекарственно-индуцированной гипогликемии: по данным одного из исследований на ее долю пришлось 23% от всех госпитализаций, причинами которых являлись воз-

Таблица 1. ЛС, ассоциированные с риском развития гипогликемии (не относящиеся к сахароснижающим ЛС)
Table 1. Medications associated with hypoglycemia risk (not included in the group of antihyperglycemic medications)

Класс препаратов/препарат	Препарат	Механизм развития гипогликемии	Клиническая значимость
ИАПФ	Беназеприл Эналаприл Лизиноприл Периндоприл Рамиприл Каптоприл Фозиноприл Мозексиприл Хинаприл Трандолаприл	Косвенное увеличение чувствительности к инсулину за счет увеличения циркулирующих кининов, что приводит к вазодилатации в мышцах и увеличению поглощения глюкозы в мышечной ткани	+
β-АБ	<i>Неселективные</i> Левобунолол Метипранолол Надолол Пропранолол Соталол Тимолол <i>Кардиоселективные</i> Ацебутолол Атенолол Бетаксоллол Бисопролол Эсмолол Небиволол Метопролол	Ингибирует гликогенолиз, ослабляет признаки и симптомы гипогликемии	+
Хлорамфеникол		Может ингибировать метаболизм препаратов сульфаниламидов	+
Производное 4-аминоинолина	Хлорохин	Неизвестно	+
Клофибрат		Усиливает эффект сульфаниламидов	+
Дизопирамид		Неизвестно; появляется как результат усиления эндогенной секреции инсулина	++
Этанол		Снижает глюконеогенез; увеличивает секрецию инсулина	+++
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Гатифлоксацин Левифлоксацин Моксифлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин	Неизвестно; усиление секреции инсулина, связанное с блокадой АТФ-чувствительных калиевых каналов в β-клетках поджелудочной железы	+
Пентамидин		Усиление секреции инсулина, связанное с цитотоксичностью в β-клетках поджелудочной железы	+++
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота Холина магния триацетилсалицилат Магния салицилат Сальсалат	Увеличивает секрецию инсулина и чувствительность к нему; может изменять фармакокинетику препаратов сульфаниламидов	+
Производное индолуксусной кислоты	Индометацин	Увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы, снижение клиренса инсулина почками, снижение глюконеогенеза в печени и увеличение поглощения глюкозы на периферии	Нет данных
Алкалоид хинного дерева	Хинин	Повышенная секреция инсулина в поджелудочной железе	Нет данных
Литий		Неясный механизм	Нет данных
Наркотический анальгетик	Пропоксифен	Неясный механизм	Нет данных
Группа сульфаниламидов	Сульфаметоксазол	Увеличение выделения инсулина из поджелудочной железы	Нет данных

никшие побочные эффекты лекарственных препаратов, которые, в свою очередь, составили 4,4% всех госпитализаций [8]. Большинство случаев лекарственно-индуцированной гипогликемии было вызвано приемом сахароснижающих ЛС, в частности, сульфаниламидов и инсулинов. Однако описываются и некоторые другие ЛС, не используемые для лечения СД, но также способные вызывать гипогликемию [9]. Авторы обзора [8] говорят о недостаточной освещенности в научной литературе проблемы возникновения побочных эффектов от использования лекарственных препаратов в целом [10] и в частности исследований, посвященных развитию гипогликемии как побочного эффекта при использовании препаратов, не являющихся сахароснижающими [9].

По мнению авторов обзора М. Murad и соавт. [8], систематические обзоры литературы о побочных эффектах препаратов могут помочь получить более полное представление о масштабах данной проблемы и помочь клиницистам выявить группы риска среди пациентов, принимающих ту

или иную терапию, в частности это касается проблемы лекарственно-индуцированной гипогликемии. Собственно, в обзоре М. Murad и соавт. [8] составлен список ЛС, которые могут вызывать гипогликемию, определена по возможности достоверность этих данных, подтверждается причинно-следственная связь между использованием лекарственных препаратов и гипогликемией, вычисляются группы риска пациентов, принимающих ту или иную терапию.

Анализ имеющихся литературных данных свидетельствовал о том, что чаще всего в сообщениях о гипогликемиях, обусловленных приемом ЛС, отличных от сахароснижающих, фигурировали [8]:

- хинолоны (32 публикации, 826 пациентов), наибольший риск представляет гатифлоксацин, для других хинолонов (ципрофлоксацин, клинафлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и спафлоксацин) степень доказательности связи была очень низкая, и процент пациентов, перенесших гипогликемию, колебался от 1 до 6%;

- пентамидин (29 публикаций, 330 пациентов) – степень достоверности была средней;
- хинин (30 публикаций, 326 пациентов), степень достоверности была средней;
- β-АБ (49 публикаций, 131 пациент, доказательность связи была низкая);
- ИАПФ (11 публикаций, 129 пациентов), доказательность связи была низкая;
- инсулиноподобный фактор роста (6 публикаций, 65 пациентов), доказательность связи была очень низкая;
- цибензолин (степень достоверности была средней);
- индометацин (степень достоверности была средней);
- артезунат (доказательность связи была низкая);
- литий (доказательность связи была низкая);
- пропоксифен и декстропропоксифен (доказательность связи была низкая);
- этанол;
- сульфаметоксазол.

Чаще всего перенесенные случаи гипогликемии, возникшие на фоне приема данных ЛС, были тяжелыми (90%), с выраженными клиническими симптомами, и пациенты нуждались в оказании медицинской помощи [8], только в 2% случаев гипогликемия расценена как легкая, пациенты купировали ее самостоятельно. В 3% случаев гипогликемия купировалась самостоятельно. В 5% гипогликемия протекала бессимптомно (проводился последовательный мониторинг глюкозы в крови, наблюдались низкие показатели глюкозы без развития симптомов), чаще всего данное течение наблюдалось у пациентов с пневмоцистной пневмонией, получавших пентамидин. М. Murad и соавт. [8] пришли к выводу, что, несмотря на то что в большинстве случаев (152 препарата из 164) связь гипогликемии с приемом лекарственного препарата осталась недоказанной (низкая вероятность), в остальных случаях подтверждается связь между приемом некоторых ЛС и возникшим у пациента состоянием гипогликемии. Этот систематический обзор упорядочил и увеличил представление о значимости и количестве факторов риска лекарственно-индуцированной гипогликемии, о которых сообщалось в литературе ранее.

Необходимо также иметь в виду, что во многих публикациях описывались те случаи гипогликемии, которые потребовали госпитализации пациентов (тяжелая гипогликемия), тогда как малосимптомные и бессимптомные эпизоды гипогликемии часто не регистрируются (K. Helms и K. Kelley) [6]. Истинная же частота лекарственно-индуцированной гипогликемии, по-видимому, намного выше.

Подводя итоги, можно сказать, что лекарственно-индуцированная гипогликемия является довольно распространенным и недооцененным побочным эффектом ряда ЛС.

Рассмотрим отдельные лекарственные препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих ЛС, которые могут приводить к развитию лекарственно-индуцированной гипогликемии. Список этих ЛС и потенциальные механизмы развития их гипогликемических эффектов суммированы в табл. 1.

ИАПФ

ИАПФ (табл. 2) – это группа ЛС, широко используемых для лечения артериальной гипертензии, лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, ишемической болезни сердца [11]. Хотя точный механизм снижения уровня глюкозы в крови на фоне приема ИАПФ не известен, однако предполагается, что это происходит благодаря увеличению чувствительности к инсулину [3]. Под воздействием ИАПФ увеличивается концентрация циркулирующих кининов, особенно важно увеличение брадикининов, что также увеличивает чувствительность к инсулину [4].

В 11 публикациях выявлена взаимосвязь приема ИАПФ с развитием гипогликемии, в большинстве из них использовался каптоприл [8]. Первый случай индуцированной

ИАПФ (каптоприлом) гипогликемии был зафиксирован в 1985 г. [12].

Так как терапия ИАПФ улучшает прогноз при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы и при СД, на сегодняшний день не рекомендуется прекращать терапию ИАПФ при развитии гипогликемии у пациентов с факторами риска ее возникновения. Однако пациентам с подозрением на индуцированную каптоприлом гипогликемию разумно заменить каптоприл на другой ИАПФ.

В международной базе данных НПР Всемирной организации здравоохранения VigiBase [11] имеется и ряд сообщений о гипогликемиях на фоне приема блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), однако в научной литературе данные о взаимосвязи приема препаратов из этой группы ЛС с повышенным риском развития гипогликемии не обнаружены.

β-адреноблокаторы

β-АБ (см. табл. 2) [11], как и ИАПФ, очень широко используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии, стенокардии, в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности и др. Довольно большая группа β-АБ подразделяется на кардиоселективные и кардионеселективные β-АБ [3].

Именно лечение неселективными β-АБ в большей степени ассоциировано с возникновением гипогликемии у больных СД, а также у пациентов без СД [8]. Например, пропранолол с большей вероятностью вызовет гипогликемию, чем кардиоселективный метопролол. Гипогликемии чаще возникают при пероральном применении β-АБ, однако описаны случаи возникновения гипогликемии и на фоне местного применения (например, в составе глазных капель) [4].

Существует два аспекта возникновения гипогликемии при приеме β-АБ. Одним из них является «маскировка» β-АБ признаков и симптомов гипогликемии (тремор и сердцебиение, голод, раздражительность и путаница сознания отсутствуют, поэтому пациент не может быстро оценить ситуацию и принять меры) [13]. У больных, получающих β-АБ, единственным признаком гипогликемии в таком случае может оказаться повышенное потоотделение [14–16]. Другой механизм – это прямое потенцирование эффектов инсулина, что выражается увеличением использования глюкозы на периферии и ингибированием липолиза. Кроме того, у пациентов, получающих β-АБ, снижается нормальный физиологический ответ на гипогликемию, в частности снижаются скорости гликогенолиза и глюконеогенеза [4], чему способствует нарушение симпатической регуляции [14, 17]. Пациенты с наиболее тяжелой гипогликемией при использовании β-АБ чаще всего имеют печеночную и/или почечную недостаточность, могут находиться на гемодиализе. Также наиболее тяжело гипогликемия протекает у пациентов с СД 1-го типа [16].

Несмотря на то что есть многочисленные сообщения о развитии гипогликемии на фоне лечения β-АБ, достоверность этой причинно-следственной связи низкая [8]. Использование селективных β-АБ, например бисопролола, снижает риск возникновения гипогликемии, и именно им следует отдавать предпочтение при выборе препарата внутри класса β-АБ, особенно у пациентов с СД.

Пентамидин

Пентамидин относится к группе синтетических антибактериальных средств и используется в лечении оппортунистических инфекций. Чаще всего он использовался при лечении пневмоцистной пневмонии, сейчас он больше не считается препаратом 1-й линии из-за его способности вызывать гипогликемию [18]. В большинстве случаев гипогликемия развивалась в течение 5–14 дней (6–40% пациентов, получавших препарат внутривенно или внутримышечно) [14, 15]. Гипо-

Таблица 2. Количество сообщений о гипогликемии, ассоциированной с приемом некоторых ЛС из группы ИАПФ, БРА, фторхинолонов, β-АБ, которые зарегистрированы в международной базе данных НПР ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений), данные на 17.12.2018 [11]

Table 2. Number of reports of hypoglycemia associated with the use of several medications from ACEI, ARB, fluoroquinolones, β-adrenoblockers groups registered in international ICSR WHO database VigiBase (absolute number of reports), actual data at 17.12.2018 [11]

Препарат/годы	Количество сообщений о гипогликемии	Всего сообщений	Общее число пациентов в возрасте 65–74 лет		Общее число пациентов в возрасте 75 лет и старше	
			абс.	%	абс.	%
<i>ИАПФ</i>						
Каптоприл (1980–2018)	113	26 995	5986	22	4233	16
Эналаприл (1984–2018)	145	46 619	11 053	24	8528	18
Эналаприлат (1989–2018)	0	53	15	28	7	13
Лизиноприл (1988–2018)	133	47 386	9958	21	7304	15
Периндоприл (1987–2018)	48	14 740	3365	23	3268	22
Фозиноприл (1988–2018)	16	3481	746	21	729	21
Рамиприл (1988–2018)	155	27 243	6101	22	6534	24
Зофеноприл (2001–2018)	1	453	112	25	87	19
Хинаприл (1988–2018)	17	5510	1154	21	967	18
Спираприл (1989–2012)	0	85	28	33	13	15
Трандолаприл (1994–2018)	10	2181	434	20	399	18
<i>БРА</i>						
Валсартан (1997–2018)	70	22 029	4196	19	4048	18
Лозартан (1995–2018)	66	19 217	4354	23	3712	19
Олмесартан (2003–2018)	26	12 033	1528	13	1479	12
Азилсартан (2011–2018)	5	1035	167	16	217	21
Ирбесартан (1998–2018)	31	11 127	2494	22	2437	22
Телмисартан (2000–2018)	48	10 278	1939	19	1611	16
Кандесартан (1998–2018)	70	13 700	2984	22	3029	22
Эпросартан (1998–2018)	4	1312	360	27	315	24
<i>Фторхинолоны</i>						
Ципрофлоксацин (1985–2018)	188	91 557	13 030	14	13 501	15
Офлоксацин (1986–2018)	19	22 372	2934	13	3473	16
Моксифлоксацин (2000–2018)	137	33 961	4326	13	5042	15
Норфлоксацин (1984–2018)	22	12 945	1659	13	1919	15
Гатифлоксацин (2000–2018)	615	4449	621	14	994	22
Гемифлоксацин (2005–2018)	0	2191	225	10	159	7
Ломефлоксацин (1992–2018)	26	2713	389	14	281	10
Пефлоксацин (1987–2018)	0	2216	420	19	476	21
Спарфлоксацин (1996–2018)	1	501	52	10	35	7
<i>β-АБ</i>						
Пропранолол (1968–2018)	287	18 067	2377	13	1540	9
Метопролол (1976–2018)	227	38 600	7254	19	6943	18
Бисопролол (1988–2018)	186	15 023	3344	22	4430	29
Небиволол (1998–2018)	34	5585	1076	19	1198	21
Атенолол (1977–2018)	146	27 720	5604	20	4361	16
Ацебутолол (1976–2018)	20	2352	492	21	558	24
Бетаксоллол (1985–2018)	8	1925	360	19	316	16
Пиндоллол (1971–2018)	11	2070	366	18	206	10
Соталлол (1976–2018)	44	5289	1316	25	1357	26
Тимолол (1976–2018)	30	8273	1686	20	1675	20
Эсмолол (1988–2018)	3	503	76	15	48	10

гликемия чаще всего наблюдается у пациентов с приобретенным иммунодефицитом (СПИД), так как именно для этой группы характерно наличие оппортунистических заболеваний, каким и является пневмоцистная пневмония [8, 19, 20].

Пентамидин оказывает цитотоксическое воздействие на β-клетки поджелудочной железы, увеличивающее высвобождение из них инсулина. Это раннее высвобождение инсулина связано с литическими эффектами на клетку, что приводит к ее последующей гибели [4]. Повреждение β-клеток поджелудочной железы и гипогликемический

эффект являются дозозависимыми, т.е. риск их развития увеличивается с более высокими дозами препарата, что связано с кумуляцией при длительном использовании [4].

Хинолоны (фторхинолоны)

Хинолоны (табл. 2) [11] – это группа ЛС, обладающих выраженной противомикробной активностью, широко применяющихся в медицине в качестве антибактериальных препаратов. Они активно применяются при самых разных инфекционных заболеваниях. Класс включает следующие препара-

ты: ципрофлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и рофлоксацин. Больше всего было сообщений о развитии гипогликемии на фоне лечения гатифлоксацином [8]. Хотя считается, что индуцировать гипогликемию способны все представители данного класса. Механизм гипогликемического действия гатифлоксацина связан с повышением уровня инсулина и снижением уровня глюкозы крови, которые возникают гораздо чаще, чем при использовании других хинолонов.

Другие препараты группы (например, ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин), по некоторым данным, также снижают уровень глюкозы в плазме [21]. Однако точный механизм индуцирования гипогликемии у них неизвестен. Было высказано предположение, что хинолоны вызывают гипогликемию косвенно, через блокаду аденозинтрифосфата – в калийзависимых каналах в β -клетках поджелудочной железы, которые регулируют приток кальция, что повышает высвобождение инсулина. Данный эффект является дозозависимым [22]. Кроме увеличения секреции инсулина из поджелудочной железы, фторхинолоны также способны потенцировать действие различных сахароснижающих средств, например препаратов сульфонилмочевины. Данный побочный эффект не зависит от дозы и проявляется обычно в течение первых 3 дней терапии, провоцируя малосимптомные эпизоды гипогликемии [23–26]. Более тяжелые эпизоды гипогликемии, требующие госпитализации, чаще встречаются после 3 дней терапии и более.

Поскольку хинолоны в основном выводятся из организма почками, риск развития гипогликемии у пациентов с хронической болезнью почек возрастает, что встречается чаще всего у пациентов пожилого и старческого возраста [21, 27]. Сообщалось об эпизодах гипогликемии, развившейся как на фоне приема пероральных форм фторхинолонов, так и при внутривенном их применении [8].

Салицилаты

Салицилаты – группа ЛС, относящихся к нестероидным противовоспалительным препаратам. Интересен следующий исторический факт: в начале 1900-х годов салицилаты использовались для лечения СД из-за их гипогликемического эффекта, снижения гликозурии у пожилых людей. Однако данная терапия не оправдала себя, так как проявились неблагоприятные эффекты салицилатов (желудочно-кишечные кровотечения), поэтому их перестали использовать в качестве сахароснижающих средств.

В настоящее время данная группа препаратов очень широко используется в качестве обезболивающих, противовоспалительных, антипиретических и антиагрегантных средств [18], поэтому гипогликемический эффект салицилатов является НПР. Он наиболее ярко выражен при их совместном использовании с сахароснижающими препаратами.

Существует несколько механизмов развития гипогликемии на фоне приема салицилатов: повышается секреция инсулина (особенно у пациентов с СД 2), увеличивается чувствительность к инсулину, происходит вытеснение сульфонилмочевины из связи с белками и одновременно с этим происходит ингибирование почечной экскреции [14, 15, 28].

В некоторых исследованиях показано, что высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (4–7 г/сут) повышают чувствительность к инсулину в печени и мышцах, увеличивают скорость липолиза и понижают уровень жирных кислот в крови [29].

Индометацин

Индометацин – препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств, широко применяется в качестве обезболивающего, жаропонижающего и противовоспалительного средства при лечении многих воспалительных заболеваний, в том числе заболеваний опорно-двигательного аппарата, воспалительных и дегенеративных за-

болеваний суставов, остеоартрите, может применяться в стоматологии, офтальмологии, местно и системно.

По результатам достаточно большого количества исследований была выявлена связь между использованием индометацина и развитием гипогликемии [30]. Механизмами гипогликемического эффекта индометацина являются: увеличение секреции инсулина поджелудочной железой, уменьшение инсулинорезистентности, увеличение использования глюкозы на периферии и снижение глюконеогенеза в печени. Эффект не зависит от дозы [31].

Хинин

Хинин относится к группе синтетических антибактериальных средств, используется в качестве противомалярийного средства. Всего были зарегистрированы более 300 случаев гипогликемии на фоне лечения данным ЛС (30 литературных источников) [8].

Механизм гипогликемических эффектов хинина заключается в повышении секреции инсулина из β -клеток поджелудочной железы. Это наиболее часто встречается у пациентов, инфицированных малярией, но есть сообщения об индуцированной хинином гипогликемии у пациентов без малярии. Пациенты с малярией чаще всего имеют тяжелую форму гипогликемии, которая часто бывает еще и резистентной к лечению. Это связано с тем, что у больных малярией, независимо от назначения ЛС, снижается уровень глюкозы. Риск существенно повышается при внутривенном введении высоких доз хинина с длительностью инфузии менее 1 ч. В целях профилактики гипогликемии рекомендуется проводить внутривенные вливания в течение 4 ч, чтобы свести к минимуму риск гипогликемии [32]. Индуцированная хинином гипогликемия часто резистентна к традиционной терапии глюкозой и глюкагоном; однако было показано, что эффективным является лечение октреотидом (синтетический аналог соматостатина – подавляет секрецию гормона роста, а также секрецию инсулина) [4].

Этанол

Этанол известен как один из наиболее распространенных факторов риска развития гипогликемии в США [4], несмотря на то что уровень доказательности этой связи весьма низкий. Механизм этанол-индуцированной гипогликемии связан с недостаточностью поступления пищи в организм в связи с алкогольным опьянением пациента, ингибированием процесса глюконеогенеза в печени спиртом, истощением запасов гликогена [33]. Алкоголь также может косвенно увеличить эндогенную секрецию инсулина, что способствует гипогликемии [14]. Кроме того, симптомы гипогликемии могут походить и даже иметь общий патогенез с симптомами легкой алкогольной интоксикации. Поэтому пациенты их могут даже не замечать и объяснять проявлением алкогольной интоксикации.

Исследования показали, что гипогликемический эффект этанола присутствует как при эпизодическом потреблении алкоголя, так и у людей, злоупотребляющих алкоголем, более распространен у тех лиц, которые используют не углеводосодержащие спиртные напитки [4]. Поэтому, пациенты с высоким риском развития гипогликемии должны избегать употребления алкоголя.

Гипогликемия, связанная с употреблением алкоголя, является актуальной проблемой у пациентов с СД. Это связано с тем, что пациенты, принимающие сахароснижающие препараты (особенно инсулин или препараты сульфонилмочевины), находятся в зоне более высокого риска развития гипогликемии, по сравнению с теми, кто ранее не злоупотреблял алкоголем или даже теми, у кого есть хронический алкоголизм в анамнезе. Пациенты с СД должны быть надлежащим образом информированы о риске развития гипогликемии на фоне употребления алкоголя [14, 34].

Одним из самых простых способов предотвратить гипогликемию, индуцированную ЛС, является отказ от его

применения и/или замена другим ЛС, не имеющим данного побочного эффекта. Однако очень часто это представляется невозможным, так как препарат нужен для лечения основного заболевания. Если полностью отказаться от приема препарата невозможно, необходимо свести к минимуму риск гипогликемии следующими способами:

- использовать длительное введение в организм той же концентрации лекарственного вещества (по возможности пролонгированные формы) [4];
- еще больше ограничить потребление алкоголя или полностью отказаться от него [4];
- снизить дозу препарата, что также снижает риск возникновения гипогликемии (использовать наименьшую из возможных эффективных доз);
- повысить информированность пациента о симптомах начинающейся гипогликемии, что является очень важным этапом профилактики тяжелых форм гипогликемии [35];
- контроль концентрации глюкозы в крови, что особенно важно для пациентов с сопутствующим СД. Необходимо измерять также концентрацию глюкозы до начала приема ЛС, которое может вызвать гипогликемию.

По возможности пациенты не должны принимать сразу несколько препаратов, которые могут вызвать гипогликемию. Лечащий врач должен анализировать все назначения пациента, чтобы иметь представление о потенциальном взаимодействии ЛС, особенно при использовании потенциально опасных в плане развития гипогликемии препаратов. Придерживаясь определенных рекомендаций, можно избежать или свести риски возникновения лекарственной гипогликемии к минимуму. Все эти рекомендации особенно актуальны при лечении больных СД старших возрастных групп. Пожилой возраст расценивают как основной фактор риска развития гипогликемии, в том числе лекарственно-индуцированной, так как эти пациенты имеют сочетанные поражения сердечно-сосудистой системы, почек, печени, что требует одновременного назначения нескольких групп ЛС, которые могут взаимно потенцировать гипогликемические эффекты друг друга.

В случае состоявшегося гипогликемического эпизода лечащему врачу всегда необходимо помнить об одной из возможных причин его развития, а именно – о роли ЛС, в том числе и не относящихся к сахароснижающим препаратам, применяемых пациентом для лечения основного и сопутствующих заболеваний. Каждый эпизод гипогликемии у пациентов старших возрастных групп как при наличии СД, так и у больных без СД, должен в первую очередь рассматриваться в свете возможного побочного эффекта принимаемых больными ЛС.

Представляется крайне важной задачей повышение уровня информированности врачей, среднего медицинского персонала, пациентов и членов их семей о проблеме лекарственно-индуцированной гипогликемии. Врачи также должны постоянно совершенствовать свои знания о фармакокинетике, фармакодинамике и потенциальных ле-

карственных взаимодействиях. Особенно актуальны эти задачи для гериатрической медицины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 3 (21): 144–59. DOI: 10.14341/DM9686
2. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. СПб., 2016. [Sychev D.A. Polipragmazia v klinicheskoi praktike: problema i reshenia. Uchebnoe posobie dlia vrachei. Saint Petersburg, 2016 (in Russian).]
3. Yue MH, Seltzer SM. Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. Diabetes Spectrum 2011; 24 (3): 171–7. DOI: 10.2337
4. Pandit M, Burke J, Gustafson A et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. Ann Intern Med 1993; 7: 529–39.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017; 20 (15): 1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabedom. 8-i vypusk. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (15): 1–121 (in Russian).]
6. Helms K, Kelley K. Drug-Induced Hypoglycemia. Hypoglycemia – Causes and Occurrences [online]. 2011; p. 113–30. <http://cdn.intechopen.com/pdfswm/21469.pdf>
7. Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care 2005; 28 (12): 2948–61.
8. Murad M, Coto-Yglesias F, Wang A et al. Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (3): 741–5. DOI: 10.1210
9. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18: 163–183.
10. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. JAMA 2001; 285: 437–443.
11. База данных неблагоприятных побочных реакций ВОЗ Vigibase. <http://www.vigiaccess.org> (Дата обращения: 17.12.2018). [Baza dannykh neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsii VOZ Vigibase. <http://www.vigiaccess.org> (Data obrashcheniya: 17.12.2018 (in Russian).]
12. Ferriere M, Lachkar H, Richard JL et al. Captopril and insulin sensitivity [letter]. Ann Intern Med 1985; 102: 134.
13. White J. The contribution of medications to hypoglycemia unawareness. Diabetes Spectrum 2007; 20 (2): 77–80.
14. White JR, Campbell RK. Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 789–802.
15. White JR, Campbell RK. Drug-drug and drug-disease interactions and diabetes. Diabetes Educ 1995; 21: 283–9.
16. Product Information: InnoPran XL oral capsules, propranolol hydrochloride oral capsules. GlaxoSmithKline 2010.
17. Ma RW, Kong APS, Chan N et al. Drug-induced endocrine and metabolic disorders. Drug Saf 2007; 30: 215–45.
18. Thomson Reuters Healthcare: Micromedex Healthcare Series. Greenwood Village, Colo., Thomson Reuters Healthcare, 2011. 11.12.2018. <http://www.micromedex.com/products/hcs>
19. Product Information: Pentam 300 IV, IM injection, pentamidine isethionate IV, IM injection. American Pharmaceutical Partners 2008.
20. Product Information: Nebupent inhalation solution, pentamidine isethionate inhalation solution. American Pharmaceutical Partners 2018.
21. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 709–28.
22. Maeda N, Tamagawa T, Niki I et al. Increase in insulin release by rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. Br J Pharmacol 1996; 117: 372–6.
23. Frothingham R. Glucose homeostasis abnormalities associated with use of gatifloxacin. Clin Infect Dis 2005; 41(9): 1269–76.
24. Gajjar D, LaCreta F, Kollia G et al. Effect of multiple-dose gatifloxacin or ciprofloxacin on glucose homeostasis and insulin production in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus maintained with diet and exercise. Pharmacotherapy 2000; 20 (6): 76–86.
25. Park-Wyllie L, Juurlink D, Kopp A et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N Engl J Med 2006; 354 (25): 1352–61.
26. Product Information: Tequin oral tablets, injection, gatifloxacin oral tablets, injection. Bristol-Myers Squibb Company, 2011.
27. Greenberg AL, Decerbo M, Fan J. Gatifloxacin therapy associated with hypoglycemia. Clin Infect Dis 2005; 40: 1210–1.
28. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA et al. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 152: 346–57.
29. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. J Clin Invest 2002; 109: 1321–6.
30. Product Information: Indocin intravenous injection, indomethacin intravenous injection. Lundbeck Inc, 2010.
31. Hosono S, Ohno T, Kimoto H et al. Reduction in blood glucose values following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. Pediatr Int 1999; 41 (5): 525–8.
32. Product Information: Quaalun oral capsules, quinine sulfate oral capsules. AR Scientific Inc, 2010.
33. Field JB, Williams HE, Morimore GE. Studies on the mechanism of ethanol-induced hypoglycemia. J Clin Invest 1962; 42 (4): 497–506.
34. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. Alcohol Res Health 1999; 23 (1): 40–54.
35. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2003; 26 (3): 1902–12.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Акимова Елизавета Сергеевна – студент V курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: akimova.liza.96@gmail.com

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ak_info@list.ru

Переверзев Антон Павлович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: acchirurg@mail.ru

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Russian Clinical and Research Center of Gerontology – Pirogov Russian National Research Medical University, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Elizaveta S. Akimova – Student, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Aleksii I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Clinical and Research Center of Gerontology – Pirogov Russian National Research Medical University

Anton P. Pereverzev – Cand. Sci. (Med.), Russian Clinical and Research Center of Gerontology – Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019