

### Приложение 3. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с риском развития гипергликемии

**Таблица 1. ЛС, ассоциированные с риском развития гипергликемии**

Класс ЛС/ ЛС	Препарат(-ы)	Механизм развития гипергликемии
Глюкокортико- стероиды	Преднизолон Метилпреднизолон Триамцинолон Дексаметазон Бетаметазон Гидрокортизон Кортизон	<ul style="list-style-type: none"> <li>- воздействие на клетки гипоталамуса, активация нейропептида Y, увеличение аппетита;</li> <li>- стимуляция дифференцировки преадипоцитов в адипоциты;</li> <li>- рост уровня свободных жирных кислот в плазме, дислипидемия, липотоксичность;</li> <li>- возникновение инсулинорезистентности;</li> <li>- замедление метаболизма инсулина в печени.</li> <li>- усиление катаболических процессов в периферических тканях, рост субстрата для глюконеогенеза;</li> <li>- увеличение скорости глюконеогенеза в печени и повышение выработки глюкагона (стимуляция гликогенолиза);</li> <li>- снижение утилизации глюкозы в периферических тканях (на фоне роста инсулинорезистентности);</li> <li>- снижение синтеза инсулина клетками поджелудочной железы (из-за повреждения β-клеток-дисфункция и снижения чувствительности к высокому уровню глюкозы плазмы);</li> <li>- снижение активности глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1);</li> <li>- формирование порочного круга- еще больший рост глюкозы в плазме, увеличение инсулинорезистентности;</li> </ul>
Антипсихотики второго поколения	Клозапин Оланзапин Рisperидон Кветиапин Арипипразол Зипразидон	<ul style="list-style-type: none"> <li>- блокада серотониновых 5-HT рецепторов, чаще 5-HT<sub>2C</sub>, что приводит к повышенному аппетиту, блокируются так же нейроноподобные инсулиноподобные эффекты, что способствуют развитию гипергликемии;</li> <li>- блокада центральных рецепторов гистамина (H<sub>1</sub>-рецепторы), стимуляция увеличения;</li> <li>-- блокада дофаминовых рецепторов способствует развитию ожирения, так как из-за снижения способности получать удовольствие, пациенты начинают потреблять высококалорийную пищу;</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- увеличение уровня андрогенов у женщин и снижение уровня андрогенов у мужчин, что способствует понижению чувствительности нейронов насыщения в гипоталамусе;</li> <li>- повышение уровня пролактина способствует увеличению веса за счёт снижения чувствительности к инсулину и за счёт нарушения уровня андрогенов и эстрогенов;</li> <li>- опосредованное увеличение инсулинрезистентности вследствие влияния на внутриклеточные белки-переносчики глюкозы;</li> <li>- нарушение секреции инсулина из-за воздействия на клетки поджелудочной железы</li> <li>- гиперсимпатикотония;</li> <li>- некоторые нейролептики (клозапин и оланзапин) повышают уровень TNF-<math>\alpha</math>, интерлейкина-2 и лептина, которые соотносятся с риском развития ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ожирение сопровождается повышением уровня лептина в крови и, снижением чувствительности к нему рецепторов гипоталамуса.</li> </ul>
Ингибиторы протеазы ВИЧ первого поколения	Атазанавир Лопинавир Саквинавир Фосампренавир	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ослабляют первую фазу секреции инсулина за счет воздействия на калий-зависимые каналы в <math>\beta</math>-клетках и ограничения притока кальция в <math>\beta</math>-клетку;</li> <li>- уменьшают чувствительность к инсулину путём воздействия на GLUT4 транспортеры мембраны мышечных клеток, что способствует гипергликемии.</li> </ul>
Статины	Розувастатин Аторвастатин Симвастатин Ловастатин Правастатин	<ul style="list-style-type: none"> <li>- подавляют секрецию инсулина путём снижения чувствительности <math>\beta</math>-клетки к глюкозе и/или апоптоз <math>\beta</math>-клеток;</li> <li>- уменьшают чувствительность к инсулину в мышцах за счет снижения экспрессии транспортера глюкозы GLUT-4-вызывают инсулинорезистентность, снижая уровень и активность адипонектина.</li> </ul>
	Никотиновая кислота	<ul style="list-style-type: none"> <li>- вызывает резистентность к инсулину, однако механизм малоизучен;</li> <li>-уменьшает секрецию инсулина <math>\beta</math>-клетками</li> </ul>
Ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин А Сиролимус Такролимус	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ингибируют рост <math>\beta</math>-клеток островков поджелудочной железы, за который отвечает кальциневрин, что подавляет секрецию инсулина</li> </ul>
Фермент (гидролаза)	L-аспарагиназа	<ul style="list-style-type: none"> <li>- снижает активность аспарагинсинтетазы в <math>\beta</math>-клетке, что замедляет синтез молекулы инсулина.</li> <li>- может развиваться L-аспарагиназа-ассоциированный панкреатит ( в 5 -10% случаев).</li> </ul>

	Диазоксид	- способствует открытию АТФ регулируемого калиевого канала на мембране $\beta$ -клеток, предотвращая деполяризацию, тем самым снижая секрецию инсулина.
$\beta$ -блокаторы (кроме высокоселективных)	Пропранолол Метопролол Атенолол	-- ухудшают периферический кровоток (так как снижают СВ и инактивируют $\beta$ 2-адренорецепторы); - увеличение массы тела, что негативно сказывается на жировом и углеводном обменах и служит дополнительным риском развития гипергликемии и СД; - нарушение клиренса инсулина - уменьшение первой фазы секреции инсулина, нарушение секреции инсулина $\beta$ -клетками.
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (кроме индапамида)	Гидрохлоротиазид Метолазон	- вызывают гипокалиемию, которая способствует усилению транспорта калия через мембрану $\beta$ -клетки, что ведет к гиперполяризации и нарушению секреции инсулина поджелудочной железой. - Подавляют пролиферацию пероксисом, воздействуя на гамма-PPARs-рецепторы, тем самым снижая высвобождение инсулина; - активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, повышаются уровни альдостерона, и, как следствие, ухудшается кровоток в поперечно-полосатой мускулатуре, что снижает утилизацию глюкозы этой тканью и способствует гипергликемии, рост инсулинорезистентности; - снижается поглощение глюкозы клетками вследствие развития инсулинорезистентности.
Ингибитор обратной транскриптазы	Диданозин	- вызывает панкреатит (в 5-10% случаев), что способствует повреждению и дисфункции $\beta$ -клеток; - снижается секреция инсулина, благодаря активации калиевых каналов и торможению деполяризации.
Производное гидантоина	Фенитоин (дифенилгидан)	- способствуют сохранению гиперполяризации мембраны $\beta$ -клеток, снижают секрецию инсулина
Антибактериальное синтетическое средство	Пентамидин	- цитотоксический эффект на $\beta$ -клетки (в 5% случаев), что вначале приводит к гипогликемии, а затем к гипергликемии по мере истощения запасов инсулина и нарушения его синтеза
Фторхинолоны	Гатифлоксацин	Сначала развивается гипогликемия, что связано с действием на рецепторы сульфонилмочевины, (на 2 -3 день терапии). Затем гатифлоксацин (обратимо) подавляет синтез инсулина, что приводит к гипергликемии.
Гормон роста		Острый липолиз с последующим повышением

		концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, вызывающих резистентность к инсулину
17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон	Мегестрол	Вызывает обратимую гипергликемию, связанную больше с активацией механизмов инсулинорезистентности
$\beta$ -адреномиметики	-Неселективные $\beta$ 1-, $\beta$ 2-: Изопреналин, Орципреналин -Селективные: $\beta$ 1- Добутамин и $\beta$ 2- Сальбутамол, Фенотерол, Тербуталин	Быстрое введение активирует глюконеогенез и гликогенолиз, путем стимулирования протеинкиназы А, которая фосфорилирует рецептор инсулина и снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина, тем самым способствуя повышению уровня глюкозы в крови.

**Примечание.** АТФ - аденозинтрифосфа - ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1), ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), СВ- сердечный выброс, СД - сахарный диабет, GLUT-4 - glucose transporter type 4 (ГЛЮТ-4-глюкозный транспортёр тип 4), H1-рецепторы-гистаминовые рецепторы, 5-НТ - 5-hydroxytryptamine (рецепторы 5-гидрокситриптамина, нейромедиатора и гормона серотонина), 5-НТ2С - подтип рецепторов 5-гидрокситриптамина, PPARs-рецепторы - peroxisome proliferator-activated receptors (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), TNF- $\alpha$  - tumor necrosis factor- $\alpha$  (фактор некроза опухоли-альфа).

#### **Публикация.**

Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия. Клиническая фармакология и терапия 2019;28(2): 60-69. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-61-69