

Приложение 4. Лекарственно-индуцированные гипогликемии - препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих лекарственных средств

Список сокращений

- АПФ - ангиотензинпревращающий фермент
- БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II
- ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
- ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а)
- НПР - нежелательные побочные реакции
- СД - сахарный диабет
- СД2 - сахарный диабет 2 типа

В последнее время перед лечащими врачами встаёт проблема возникновения у пациентов состояний гипогликемии, вызванных приёмом лекарственных средств (ЛС), которые не являются препаратами для лечения СД. Отчасти это связано с ростом числа мультиморбидных заболеваний у лиц старших возрастных групп и, следовательно, увеличением количества, применяемых одновременно препаратов (полипрагмазия), что особенно характерно для пациентов старших возрастных групп [1].

Ситуация с лекарственно-индуцированной гипогликемией усугубляется, к сожалению, как следует признать, недостатком знаний о фармакокинетике, фармакодинамике и механизмах взаимодействия между собой многих ЛС, используемых для лечения сопутствующих заболеваний у пациентов СД2, а также их взаимодействии с антидиабетическими препаратами. Снижение уровня глюкозы в сыворотке крови, вызванное ЛС, происходит благодаря нескольким фармакокинетическим или фармакодинамическим механизмам их взаимодействия, также могут возникать аддитивные гипогликемические эффекты [2]. Многие ЛС, 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 [2].

Недооценка гипогликемических эффектов препаратов, не относящихся к группе антидиабетических 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, как на государственном уровне, так и на уровне семьи.

Данная проблема требует всестороннего понимания, осведомленности о механизмах действия различных 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 нежелательные побочные реакции (НПР). В конечном счете необходимо стремиться к использованию оптимальной схемы фармакотерапии с позиций как эффективности, так и безопасности [2].

В свете вышеизложенного в данном приложении протокола рассматривается проблема лекарственно – индуцированной гипогликемии, её актуальность для врачей-клиницистов, разбираются основные препараты, не используемые для лечения СД2, которые могут вызывать гипогликемию. Вопрос о риске гипогликемии на фоне сахароснижающих ЛС рассматривается в приложении 6 данного протокола.

Описано большое количество факторов, провоцирующих развитие гипогликемии и среди них - некоторые лекарственные препараты, не используемые для контроля уровня сахара в крови. К факторам риска развития у пациентов лекарственно – индуцированной гипогликемии относят [3] пожилой и старческий возраст; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ); 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 типа к описанным выше факторам риска добавляются потребление кофеина, нарушение сна, чрезмерные физические нагрузки [4].

Препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих ЛС, прием которых ассоциирован с риском развития лекарственно-индуцированной гипогликемии приведены в таблицах 1 и 2.

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

Класс препаратов/ препарат	Препарат(-ы)	Механизм развития гипогликемии	Клиническая значимость
Ингибиторы АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • Беназеприл • Эналаприл • Лизиноприл • Периндоприл • Рамиприл • Каптоприл • Фозиноприл • Моэксиприл • 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-блокаторы	<p>Неселективные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Левобунолол • Метипранолол • Надолол • Пропранолол • Соталол • Тимолол <p>Кардиоселективные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ацебутолол • Атенолол • Бетаксоллол • Бисопролол • Эсмолол • Небиволол • Метопролол 	Ингибирует гликогенолиз; ослабляет признаки и симптомы гипогликемии	+
Хлорамфеникол		Может ингибировать метаболизм препаратов сульфаниламочевины	+
Производное 4-аминохинолина	Хлорохин	Неизвестно	+
Клофибрат		Усиливает эффект сульфонилмочевины	+
Дизопирамид		Неизвестно; появляется, как результат усиления эндогенной секреции инсулина	++
Этанол		Снижает глюконеогенез; увеличивает секрецию инсулина	+++
Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> • Ципрофлоксацин • Гатифлоксацин • Левофлоксацин • 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 цитолизом в β -клетках поджелудочной железы	+++
Салицилаты	<ul style="list-style-type: none"> •Ацетилсалициловая кислота • Холина Магнезия Трисалицилат • Магнезия Салицилат • Сальсалат 	Увеличивает секрецию инсулина и чувствительность к нему; может изменять фармакокинетику препаратов сульфонилмочевины	+
Производное индолуксусной кислоты	Индометацин	Увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы, снижение клиренса инсулина почками, снижения глюконеогенеза в печени и увеличение поглощения глюкозы на периферии	?
Алкалоид хинного дерева	Хинин	Повышенная секреция инсулина в поджелудочной железе	?
Литий		Неясный механизм	?
Наркотический анальгетик	Пропоксифен	Неясный механизм	?
Группа сульфаниламидов	Сульфаметоксазол	Увеличение выделения инсулина из поджелудочной железы	?

Примечание. * - не относящиеся к сахароснижающим ЛС; ? - нет данных.

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; ЛС - лекарственные средства

Таблица 2. Количество сообщений о гипогликемии, ассоциированной с приемом некоторых ЛС из группы ингибиторов АПФ, БРА, фторхинолонов, β -адреноблокаторов, которые зарегистрированы в международной базе данных НПР ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений) (данные на 17.12.2018) [5]

ЛС/годы применения в клинической практике	Количество сообщений о гипогликемии	Всего сообщений	Общее количество пациентов в возрасте 65 - 74 лет	Общее количество пациентов в возрасте \geq 75 лет
Ингибиторы АПФ				
Каптоприл (1980-2018)	113	26995	5986 (22%)	4233 (16%)
Эналаприл (1984-2018)	145	46619	11053 (24%)	8528 (18%)
Эналаприлат (1989-2018)	0	53	15 (28%)	7 (13%)
Лизиноприл (1988-2018)	133	47386	9958 (21%)	7304 (15%)
Периндоприл (1987-2018)	48	14740	3365 (23%)	3268 (22%)
Фозиноприл (1988-2018)	16	3481	746 (21%)	729 (21%)
Рамиприл (1988-2018)	155	27243	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%)
БРА				
Валсартан (1997-2018)	70	22029	4196 (19%)	4048 (18%)
Лозартан (1995-2018)	66	19217	4354 (23%)	3712 (19%)
Олмесартан (2003-2018)	26	12033	1528 (13%)	1479 (12%)
Азилсартан (2011-2018)	5	1035	167 (16%)	217 (21%)
Ирбесартан (1998-2018)	31	11127	2494 (22%)	2437 (22%)
Телмисартан (2000-2018)	48	10278	1939 (19%)	1611 (16%)
Кандесартан (1998-2018)	70	13700	2984 (22%)	3029 (22%)
Эпросартан (1998-2018)	4	1312	360 (27%)	315 (24%)
Фторхинолоны				
Ципрофлоксацин (1985-2018)	188	91557	13030 (14%)	13501 (15%)
Офлоксацин (1986-2018)	19	22372	2934 (13%)	3473 (16%)
Моксифлоксацин (2000-2018)	137	33961	4326 (13%)	5042 (15%)
Норфлоксацин (1984-2018)	22	12945	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%)
β-адреноблокаторы				
Пропранолол (1968-2018)	287	18067	2377 (13%)	1540 (9%)
Метопролол (1976-2018)	227	38600	7254 (19%)	6943 (18%)
Бисопролол (1988-2018)	186	15023	3344 (22%)	4430 (29%)
Небиволол (1998-2018)	34	5585	1076 (19%)	1198 (21%)
Атенолол (1977-2018)	146	27720	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%)

Примечание. АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а). [11 - База данных НПР ВОЗ VigiBase. Available at: <http://www.vigiaccess.org> (Дата обращения: 17.12.2018)].

Одним из самых простых способов предотвратить гипогликемию, индуцированную ЛС, является отказ от его применения и/или замена другим ЛС, не имеющим данной НПР. Однако очень часто это предоставляется невозможным, так как препарат нужен для лечения основного заболевания. Если полностью отказаться от приема ЛС невозможно, необходимо свести к минимуму риск гипогликемии следующими способами [6,7]:

- использовать длительное введение в организм той же концентрации лекарственного вещества (по возможности пролонгированные формы);
- еще больше ограничить потребление алкоголя или полностью отказаться от него;
- 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.

- контроль концентрации глюкозы в крови, что особенно важно для пациентов с сопутствующим СД. Необходимо измерять так же концентрацию глюкозы до начала приёма ЛС, которое может вызвать гипогликемию.

По возможности пациенты не должны принимать сразу несколько ЛС, которые могут вызвать гипогликемию. Лечащий врач также 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 антидиабетическим ЛС, 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 возможной НПР принимаемых больными ЛС.

Список литературы

1. Сычев Д. А. (ред). Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург 2016, ЦОП "Профессия"; 223 с.
2. Vue M.H., Setter S.M. Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. *Diabetes Spectrum* [online] 2011; 24(3): 171-177 <https://doi.org/10.2337/diaspect.24.3.171>.
3. Helms K., Kelley K. Drug-Induced Hypoglycemia, Hypoglycemia – Causes and Occurrences [online] 2011; 113–130. cdn.intechweb.org/pdfs/21469.pdf
4. Zammit N.N., Frier B.M. Hypoglycemia in type 2 diabetes. Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005;28(12): 2948–2961. DOI:10.2337/diacare.28.12.2948
5. База данных НПП ВОЗ VigiBase. Available at: <http://www.vigiaccess.org> (Дата обращения: 17.12.2018)
6. Pandit M, Burke J, Gustafson A, Minocha A, Peiris A. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118(7): 529–539. DOI:10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00008
7. Cryer PE, Davis SN, Shamooh H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(3): 1902–1912. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1902>

Публикация.

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