

Лекарственно-индуцированная гипергликемия

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

¹Лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России – ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, Россия
²Кафедра факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А.И. Евдокимова", Москва, Россия

Для корреспонденции:
О.Д. Остроумова.

Российский геронтологический научно-клинический центр. Москва, 129226, ул. 1-я Леонова, 16. ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования:
Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия. Клин фармакол тер 2019;28(2):61-69. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-61-69.

В обзоре обобщены литературные данные о лекарственных средствах, вызывающих гипергликемию и развитие сахарного диабета. Рассматриваются наиболее вероятные механизмы развития лекарственно-индуцированных гипергликемии и сахарного диабета. Наибольшее внимание уделено глюкокортикоидам, антипсихотикам второго поколения, β-адреноблокаторам, статинам и диуретикам, которые широко используются в клинической практике.

Ключевые слова. *Лекарственно-индуцированная гипергликемия, сахарный диабет, побочные эффекты лекарственных средств.*

Некоторые лекарственные средства (ЛС) могут влиять на гомеостаз глюкозы в организме, вызывая серьезные нарушения углеводного обмена и связанные с ними состояния гипо- и гипергликемии, что негативно сказывается на качестве и продолжительности жизни [1]. Чаще всего эффекты ЛС на гомеостаз глюкозы опосредуются через воздействие на синтез, секрецию, транспорт и взаимодействие со специфическими рецепторами определенных гормонов, таких как инсулин, глюкагон, катехоламины, гормон роста и кортизол, которые регулируют концентрацию глюкозы в крови [1]. Наравне с гипогликемией, вызванной приемом отдельных ЛС или их сочетаний, все более актуальной становится проблема лекарственно-индуцированной гипергликемии, которая в совокупности с другими нарушениями углеводного и жирового обмена может привести к развитию сахарного диабета (СД) и/или ожирения. Заболеваемость СД достигает масштабной эпидемии во всем мире, а ЛС, индуцирующим развитие гипергликемии и других метаболических нарушений, уделяется все больше внимания [2]. В то время как медицинские и экономические последствия СД 2 типа широко известны, вклад ЛС в развитие СД изучен намного меньше [2]. Часто бывает трудно понять, связана ли возникающая гипергликемия с воздействием ЛС на орга-

низм человека путем специфических механизмов, или же они являются только факторами риска возникновения гипергликемии. Тем не менее, лекарственно-индуцированная гипергликемия – это достаточно часто встречающаяся нежелательная побочная реакция (НПР), особенно при полипрагматии – одновременном назначении большого количества ЛС [3].

Установление причинно-следственной связи между приемом определенного ЛС и развитием СД представляет очень сложную задачу по нескольким причинам. Во-первых, НПР при лечении большинством ЛС встречаются не так часто, а соответствующие клинические исследования, которые в первую очередь предполагают изучение эффективности ЛС, не позволяют в полной мере оценить профиль их безопасности. Во-вторых, пациенты часто принимают несколько ЛС одновременно, поэтому трудно бывает определить, какое именно ЛС стало причиной той или иной НПР. Следует также учитывать, что СД является очень распространенным заболеванием, поэтому всегда возникает вопрос, развился бы он, если бы человек не принимал данное ЛС. На фоне приема некоторых ЛС (глюкокортикостероиды, антипсихотики) отмечается увеличение массы тела. В таких случаях трудно понять, было ли развитие СД первичным нежелательным эффектом данного ЛС, или же гипергликемия связана непосредственно с избыточной массой тела или ожирением (вторичный эффект). Наконец, необходимо помнить и о том, что механизмы лекарственно-индуцированных гипергликемии или СД чаще всего изучаются в исследованиях на животных или *in vitro*, которые не всегда позволяют предсказать эффекты ЛС в организме человека [1].

Считается, что в отличие от гипогликемии, острая гипергликемия чаще бывает доброкачественной и нередко бессимптомной, однако у больных СД могут возникать угрожающие жизни состояния [1]. Симптоматические гипергликемии обычно проявляются при увеличении сывороточной концентрации

глюкозы до 15-20 ммоль/л и включают в себя полифагию, полидипсию и полиурию, а также увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД), катехоламин-опосредованные симптомы (тревожность, тремор, сухость во рту, дегидратация), ацетилхолин-опосредованные симптомы (голод, сухость и зуд кожи, частое мочеиспускание), нейрогипергликемические симптомы (транзиторная ишемическая атака, когнитивные нарушения, изменение поведения, раздражительность, сонливость, затуманивание зрения, конфузия [одновременное восприятие двух наложенных друг на друга, но различных образов], чувство слабости, судороги, кома) [1].

Выделяют различные варианты гипергликемии (уровень глюкозы плазмы $\geq 6,1$ ммоль/л натощак и $\geq 7,8$ ммоль/л через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой), в том числе СД, нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак [4]. Нарушенная гликемия натощак – это уровень глюкозы плазмы $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л и $< 7,8$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой, нарушенная толерантность к глюкозе – уровень глюкозы плазмы $< 7,0$ ммоль/л натощак и $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой, СД – уровень глюкозы плазмы $\geq 7,0$ ммоль/л натощак или $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой или “случайное” определение уровня глюкозы плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л.

Причиной развития гипергликемии и даже СД могут быть различные ЛС (табл. 1) [1]: антибиотик гатифлоксацин, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики, статины, некоторые антипсихотики, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, такролимус и др. [1]. Механизмы развития лекарственно-индуцированной гипергликемии (СД) могут быть следующими [5]:

- 1) инсулинорезистентность: агонисты β -адренорецепторов, гормон роста, мегестрол;
- 2) дефицит инсулина: β -адреноблокаторы, ингибиторы кальциневрина, диазоксид, пентамидин, тиазидные диуретики и др.;
- 3) инсулинорезистентность и дефицит инсулина: атипичные антипсихотики, глюкокортикостероиды, никотиновая кислота, ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (первого поколения), статины.

Большинство ЛС вызывают развитие СД только у небольшой части пациентов, поэтому можно предположить, что либо некоторые больные более восприимчивы к таким нежелательным эффектам ЛС, либо у них имеются дополнительные факторы риска развития нарушений углеводного обмена. Для практикующего врача очень важно знать ЛС, которые могут вызвать гипергликемию независимо от наличия или отсутствия у пациента диагноза СД. Знание потенциальных механизмов нарушения обмена углеводов при использовании конкретного ЛС может помочь в выборе оптимальной схемы фармакотерапии. Лечение лекарственно-индуцированной гипергликемии в первую оче-

редь подразумевает отмену или замену ЛС, которое привело к ее развитию [5].

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко применяются в клинической практике [5,6], в частности при аутоиммунных заболеваниях и в трансплантологии. Их обычно назначают на длительный срок (в 22% случаев – более 6 месяцев, в 4% – более 5 лет) [1,6]. Гипергликемия и СД – это частые нежелательные эффекты ГКС [5,7], которые могут наблюдаться как у больных, не страдающих СД, так и у пациентов с уже диагностированным СД (нарушение контроля гликемии) [6]. Терапия ГКС может спровоцировать развитие СД (так называемый стероид-индуцированный СД) и увеличить уровень гипергликемии у пациентов с ранее установленным СД [8].

ГКС в первую очередь увеличивают постпрандиальную гликемию, тогда как уровень глюкозы натощак остается в норме или повышается незначительно [7]. Соответственно, измерение уровня глюкозы в крови только натощак может привести к недооценке вызванных приемом ГКС гипергликемии и СД [9]. Наибольшей диагностической ценностью обладает определение постпрандиальной гликемии [9].

Распространенность СД на фоне терапии ГКС превышает популяционную и достигает 12,7% у больных системной красной волчанкой, 14,7% – с заболеваниями органов дыхания, 23,5% – с заболеваниями кожи [10]. В исследовании A. Donihi и соавт. по крайней мере два эпизода гипергликемии были зарегистрированы у 54% госпитализированных пациентов, которые по разным причинам получали преднизолон в дозе 40 мг не менее двух дней [11]. В ретроспективном когортном исследовании, проводившемся с помощью базы данных Medicaid, были сопоставлены около 12000 пациентов с впервые выявленным СД и 12000 подобранных по полу и возрасту пациентов без СД [12]. Лечение ГКС ассоциировалось с достоверным увеличением относительного риска (в 2,2 раза) развития СД. Увеличение риска зависело от дозы, а также от длительности приема ГКС и выбора конкретного препарата. ГКС могут вызвать гипергликемию при любом пути введения (местно, перорально, ингаляционно, внутримышечно, внутривенно или внутрисуставно) [8,13]. Точная распространенность нарушений углеводного обмена, вызванных ГКС, не известна, однако в одном мета-анализе было показано, что частота гипергликемии и СД при лечении этими препаратами составляет 32,3% и 18,6%, соответственно [14]. Относительный риск впервые возникшего стероид-индуцированного СД в различных исследованиях варьировался от 1,36 до 2,31 [8].

Однако гипергликемия или СД развиваются далеко не у всех пациентов, принимающих ГКС. Предпологается, что они чаще встречаются у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска, такие как прием ГКС в высоких дозах (преднизолон > 20 мг, гидрокортизон > 50 мг, дексаметазон > 4 мг) или в течение длительного

ЛЕКЦИИ

ТАБЛИЦА 1. ЛС, ассоциированные с риском развития гипергликемии [1,2,5,6,10,39,44]

Класс	Препараты	Механизмы развития гипергликемии
ГКС	Преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, гидрокортизон, кортизон	<ul style="list-style-type: none"> - воздействие на клетки гипоталамуса, активация нейропептида Y, увеличение аппетита; - стимуляция дифференцировки преадипоцитов в адипоциты; - рост уровня свободных жирных кислот в плазме, дислипидемия, липотоксичность; - инсулинорезистентность; - замедление метаболизма инсулина в печени; - усиление катаболических процессов в периферических тканях, увеличение количества субстрата для глюконеогенеза; - увеличение скорости глюконеогенеза в печени и повышение выработки глюкагона; - снижение утилизации глюкозы в периферических тканях (на фоне инсулинорезистентности); - снижение синтеза инсулина клетками поджелудочной железы (снижение чувствительности к высокому уровню глюкозы плазмы из-за повреждения β-клеток); - снижение активности ГПП-1; - формирование порочного круга - еще больший рост глюкозы в плазме, увеличение инсулинорезистентности;
Антипсихотики второго поколения	Клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, зипразидон	<ul style="list-style-type: none"> - блокада серотониновых 5-HT рецепторов, прежде всего 5-HT_{2C}, что приводит к повышенному аппетиту, подавлению нейроноподобных инсулиноподобных эффектов; - блокада центральных рецепторов гистамина (H₁-рецепторы); - блокада дофаминовых рецепторов способствует развитию ожирения, так как из-за снижения способности получать удовольствие пациенты начинают потреблять высококалорийную пищу; - увеличение уровня андрогенов у женщин и снижение уровня андрогенов у мужчин, что способствует понижению чувствительности нейронов насыщения в гипоталамусе; - повышение уровня пролактина способствует увеличению массы тела за счет снижения чувствительности к инсулину и изменения уровней андрогенов и эстрогенов; - опосредованное увеличение инсулинорезистентности вследствие влияния на внутриклеточные белки-переносчики глюкозы; - нарушение секреции инсулина из-за воздействия на клетки поджелудочной железы; - гиперсимпатикотония; - некоторые нейролептики (клозапин и оланзапин) повышают уровень фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-2 и лептина, что ассоциируется 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.
Ингибиторы протеазы ВИЧ первого поколения	Атазанавир, лопинавир, саквинавир, фосампренавир	<ul style="list-style-type: none"> - ослабляют первую фазу секреции инсулина за счет воздействия на калий-зависимые каналы в β-клетках и ограничения притока кальция в β-клетку; - уменьшают чувствительность к инсулину путем воздействия на GLUT4 транспортеры мембраны мышечных клеток.
Статины	Розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин	<ul style="list-style-type: none"> - подавляют секрецию инсулина путем снижения чувствительности β-клеток к глюкозе и/или апоптоза β-клеток; - уменьшают чувствительность к инсулину в мышцах за счет снижения экспрессии транспортера глюкозы GLUT-4, снижая уровень и активность адипонектина.
Никотиновая кислота	-	<ul style="list-style-type: none"> - вызывает резистентность к инсулину, однако механизм мало изучен; - уменьшает секрецию инсулина β-клетками
Ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин А, сиролимус, такролимус	<ul style="list-style-type: none"> - ингибируют рост β-клеток островков поджелудочной железы, за который отвечает кальциневрин, что подавляет секрецию инсулина
Фермент (гидролаза)	L-аспарагиназа	<ul style="list-style-type: none"> - снижает активность аспарагинсинтетазы в β-клетке, что замедляет синтез инсулина. - может развиваться L-аспарагиназа-ассоциированный панкреатит (в 5-10% случаев).
Диазоксид	-	<ul style="list-style-type: none"> - способствует открытию АТФ регулируемого калиевого канала на мембране β-клеток, предотвращая деполяризацию, тем самым снижая секрецию инсулина.
β -Адреноблокаторы (кроме высокоэффективных)	Пропранолол, метопролол, атенолол	<ul style="list-style-type: none"> - ухудшают периферический кровоток; - увеличение массы тела, что негативно сказывается на жировом и углеводном обмене и служит дополнительным фактором риска развития гипергликемии и СД; - нарушение клиренса инсулина - уменьшение первой фазы секреции инсулина, нарушение секреции инсулина β-клетками.
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (кроме индапамида)	Гидрохлоротиазид, метолазон	<ul style="list-style-type: none"> - вызывают гипокалиемию, которая способствует усилению транспорта калия через мембрану β-клетки, что ведет к гиперполяризации и нарушению секреции инсулина - 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 и способствует гипергликемии, росту инсулинорезистентности; - снижается поглощение глюкозы клетками вследствие развития инсулинорезистентности.
Ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ	Диданозин	<ul style="list-style-type: none"> - вызывает панкреатит (в 5-10% случаев), что способствует дисфункции β-клеток; - снижается секреция инсулина благодаря активации калиевых каналов и торможению деполяризации.

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, GLUT-4 – глюкозный транспортер 4 типа, 5-HT – 5-гидрокситриптамин, 5-HT_{2C} – подтип рецепторов 5-гидрокситриптамина, PPARs-рецепторы – peroxisome proliferator-activated receptors (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), ФНО- α – фактор некроза опухоли)

ЛЕКЦИИ

ТАБЛИЦА 1. ЛС, ассоциированные с риском развития гипергликемии (продолжение) [1,2,5,6,10,39,44]

Класс	Препараты	Механизмы развития гипергликемии
Производное гидантоина	Фенитоий (дифенилгидан)	- способствует сохранению гиперполяризации мембраны β -клеток, снижает секрецию инсулина
Антибактериальное средство	Пентамидин	- цитотоксический эффект на β -клетки (в 5% случаев), что в начале приводит к гипогликемии, а затем к гипергликемии по мере истощения запасов инсулина и нарушения его синтеза
Фторхинолоны	Гатифлоксацин	- в начале развивается гипогликемия, что связано с действием на рецепторы сульфонилмочевинны (на 2-3-й 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 α -гидроксипрогестерон	Мегестрол	- вызывает обратимую гипергликемию, связанную в большей степени с активацией механизмов инсулинорезистентности
β -Адреномиметики	Неселективные β_1 , β_2 (изопреналин, орципреналин) Селективные β_1 (добутамин) и β_2 (сальбутамол, фенотерол, тербуталин)	- быстрое введение активирует глюконеогенез и гликогенолиз путем стимуляции протеинкиназы А, которая фосфорилирует рецептор инсулина и снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина, тем самым способствуя повышению уровня глюкозы в крови.

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, GLUT-4 – глюкозный транспортер 4 типа, 5-НТ – 5-гидрокситриптамин, 5-НТ_{2C} – подтип рецепторов 5-гидрокситриптамина, PPARs-рецепторы – peroxisome proliferator-activated receptors (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), ФНО- α – фактор некроза опухоли

срока, пожилой возраст, повышенный индекс массы тела, ранее существовавшие гипергликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе, гестационный диабет или стероид-индуцированный СД в анамнезе, СД у близких родственников, уровень HbA_{1c} $\geq 6\%$ [6,10].

Механизмы развития гипергликемии и СД под действием ГКС весьма разнообразны и до конца не изучены (табл. 1).

Стероид-индуцированный СД и гипергликемия являются распространенной и потенциально опасной проблемой в клинической практике, имеющей значение для врачей практически любых специальностей. Следует отметить, что СД, вызванный ГКС, нередко остается недиагностированным, что может быть обусловлено как вариабельностью постпрандиальной гипергликемии и ее симптомов, так и недостаточным объемом обследования пациентов [6]. Важность стероид-индуцированной гипергликемии определяется несколькими причинами. Она встречается достаточно часто и может привести к различным неблагоприятным последствиям, включая частые госпитализации и/или длительное пребывание в стационаре, а также увеличение риска инфекционных осложнений [15-17]. У пациентов, принимающих ГКС, повышен риск развития таких острых опасных состояний, как диабетический кетоацидоз или гиперосмолярное гипергликемическое состояние [18,19], поэтому очень важно своевременно корректировать гипергликемию, возникшую на фоне терапии ГКС.

Лечение индуцированных ГКС гипергликемии и СД заключается в первую очередь в максимальном снижении дозы с обязательной коррекцией образа жизни, в частности питания и физической активности [6]. При аутоиммунных заболеваниях возможно применение стероидосберегающих препаратов, которые позволяют

быстрее уменьшить дозу или отменить ГКС. Хотя уровень глюкозы крови у пациентов со стероид-индуцированной гипергликемией, но без СД теоретически должен нормализоваться после отмены ГКС, в реальной практике это происходит не всегда, поэтому такие пациенты требуют тщательного мониторинга уровня глюкозы и после прекращения терапии ГКС из-за повышенного риска развития СД в будущем [20]. Пациент и его родственники или лица, осуществляющие уход за пациентом, должны быть предупреждены о рисках развития гипергликемии. Им необходимо регулярно следить за уровнем глюкозы в крови, а при его повышении, а также при развитии симптомов гипергликемии обращаться к лечащему врачу [6].

В настоящее время существует слишком мало исследований для выбора оптимальной схемы лечения стероид-индуцированного СД [6]. Рекомендации в значительной степени основаны на мнении отдельных экспертов. Упор в большинстве случаев делается на изменение образа жизни пациента и применение ЛС, увеличивающих чувствительность к инсулину, например, метформина [21,22]. Другие пероральные сахароснижающие препараты или инсулин могут рассматриваться как препараты второй линии [23]. Выбор между ними производят с учетом существующих клинических рекомендаций [4,24]. Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) контролируют уровень глюкозы путем стимуляции инсулина и ингибирования секреции глюкагона натощак и после приема пищи. Они могут быть препаратами выбора из-за быстрого начала действия, доминирующего влияния на уровень постпрандиальной гликемии и низкого риска развития гипогликемии [25].

Применение инсулина часто неизбежно при остро возникшей высокой гипергликемии [26], которая обыч-

но наблюдается при назначении высоких доз ГКС. Тип инсулина и схему терапии выбирают с учетом предыдущей схемы лечения инсулином (если она проводилась). Доза инсулина зависит от степени гипергликемии, типа инсулина, кратности введения, уровня резистентности к нему, массы тела пациента, вводимой дозы и кратности приема [7]. Разумно выбрать время приема ГКС до полудня с одновременным введением инсулина промежуточного действия. Впоследствии дозу инсулина необходимо регулировать в соответствии с уровнем гликемии с увеличением и/или уменьшением примерно на 20%. Изменения дозы ГКС диктуют необходимость пропорциональной коррекции дозы инсулина [7,20].

По мнению некоторых экспертов [1], при лекарственно-индуцированной гипергликемии или СД предпочтительно применение глинидов, стимулирующих секрецию инсулина, тиазолидиндионов, агонистов рецептора ГПП-1 или ингибиторов ДПП-4, так как ГКС повышают в основном постпрандиальные уровни глюкозы и практически не изменяют уровни глюкозы натощак [27,28]. Кроме того, метформин противопоказан при хронической болезни почек и повышенном риске развития лактацидоза [28]. Однако для глинидов и тиазолидиндионов характерен высокий риск развития гипогликемии, поэтому их применение представляется менее предпочтительным, чем агонистов рецептора ГПП-1 или ингибиторов ДПП-4 [1].

Существует определенный консенсус экспертов, который заключается в том, что если уровень стероид-индуцированной гипергликемии превышает 11,1 ммоль/л, то в схему лечения должен быть включен инсулин [5,6]. Цели контроля гликемии при стероид-индуцированном СД те же, что и у большинства пациентов с СД [15,16].

Атипичные антипсихотики

Антипсихотики второго поколения также могут индуцировать развитие гипергликемии и СД, которые в большинстве случаев сочетаются с дислипидемией и увеличением массы тела [5,29-31]. Иногда развитию СД предшествует увеличение массы тела, которое само по себе считается фактором риска развития СД и дислипидемии, поэтому мониторинг массы тела на фоне лечения антипсихотическими препаратами является важным методом скрининга гипергликемии и лекарственно-индуцированного СД [2].

Связь между использованием антипсихотиков и развитием СД 2 типа была установлена в ряде ретроспективных эпидемиологических исследований [32]. Имеются данные о том, что распространенность СД и ожирения у больных шизофренией или аффективными расстройствами примерно в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции [33]. В исследованиях CATIE, в которых изучались атипичные антипсихотики, частота СД 2 типа у пациентов с шизофренией была значительно выше, чем у контрольных пациентов, подобранных по возрасту, расе и полу, из исследования NHANES III (13% и 3%, соответственно) [34]. Однако данных о рас-

пространенности СД у пациентов с шизофренией в отсутствие антипсихотической терапии нет. Описаны случаи развития гипергликемии у пациентов, получающих терапию антипсихотиками, с последующим ее исчезновением после прекращения приема данных ЛС [35].

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной гипергликемии, СД и ожирения на фоне лечения антипсихотиками включают в себя малоподвижный образ жизни, увеличение потребления пищи, злоупотребление алкоголем, прием наркотиков и табакокурение, фармакологические свойства антипсихотических ЛС, возможные генетические мутации [30,35]. Антипсихотические средства второго поколения могут способствовать быстрому увеличению массы тела в первые несколько месяцев, которое иногда продолжается в течение первого года лечения. Увеличение массы тела варьируется в достаточно широких пределах – от 0,5 до 5,0 кг через 10 недель антипсихотической терапии [33].

Чаще всего метаболические нарушения вызывают клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол и зипразидон [36]. Клинические исследования показали статистически значимую взаимосвязь между приемом клозапина и оланзапина и развитием СД. Эти препараты вызывают также наибольший прирост массы тела. При лечении рисперидоном и кветиапином отмечено умеренное увеличение риска развития СД, а при лечении арипипразолом и зипразидоном он увеличивался в наименьшей степени [1,2,5]. Расчетный риск развития СД 2 типа в первый год лечения клозапином составил 7,44 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,603–34,751) [37], оланзапином – 3,10 (95% ДИ 1,620–5,934) по сравнению с таковым у пациентов, не получавших антипсихотики в течение первого года после установления психиатрического диагноза [37]. В то же время отношение шансов развития СД 2 типа при применении рисперидона равнялось 0,88 (95% ДИ 0,372–2,070).

Механизмы развития СД на фоне терапии антипсихотиками сложны и многообразны (табл. 1).

В эпидемиологическое исследование Американской администрации ветеранов в 1999-2001 гг. включали пациентов, не страдавших СД и недавно начавших прием антипсихотических препаратов [38]. Риск развития СД при приеме атипичных антипсихотиков был выше всего у пациентов более молодого (<45 лет) и старческого возраста (>74 лет). В другом исследовании отмечено, что у пожилых людей при лечении антипсихотиками СД развивается быстрее, чем у молодых пациентов. Это указывает на то, что возраст может быть фактором риска развития лекарственно-индуцированного СД на фоне применения антипсихотиков [2].

Некоторые атипичные антипсихотики, особенно оланзапин и клозапин, могут вызвать диабетический кетоацидоз и гиперосмолярную кому, которые являются редкими, но чрезвычайно опасными осложнениями СД. Чаще всего диабетический кетоацидоз развивался внезапно при отсутствии диагностированного ранее СД.

Необходимо учитывать, что психические расстройства, наблюдающиеся при диабетическом кетоацидозе, бывает очень непросто дифференцировать от симптомов шизофрении [2].

По мнению экспертов, до начала терапии антипсихотиками или в ближайшее время после их назначения необходимо определить рост, массу тела, окружность талии пациента, АД, уровень глюкозы плазмы крови, липидный профиль [33]. Также рекомендуется контролировать эти параметры во время лечения.

В зависимости от наличия исходных метаболических нарушений, лечащий врач может принять обоснованное решение в плане выбора соответствующей антипсихотической терапии. Пациента с избыточной массой тела необходимо направить на консультацию к диетологу, особенно если он получает антипсихотики второго поколения, ассоциирующиеся с высоким риском ее повышения. Пациенты, их родственники и лица, обеспечивающие уход за больным, должны быть информированы о симптомах СД и диабетического кетоацидоза, в том числе полиурии, полидипсии, снижении массы тела, тошноте и рвоте, обезвоживании, частом дыхании, коме. Пациентам с развившейся гипергликемией необходимо незамедлительно обратиться к врачу [33].

Если на фоне антипсихотической терапии развиваются метаболические нарушения, то целесообразно перевести больного на другой антипсихотический препарат, который реже вызывает гипергликемию, увеличение массы тела и дислипидемию. Смену антипсихотического ЛС считают необходимой при увеличении массы тела по крайней мере на 5% по сравнению с исходной [33].

Лечение СД, обусловленного применением атипичных антипсихотических ЛС, начинают с прекращения приема препарата или перехода на альтернативный препарат, если это возможно в конкретной ситуации. В нескольких небольших исследованиях у детей и взрослых продемонстрирована эффективность метформина, который может предотвратить увеличение массы тела при лечении атипичными антипсихотическими препаратами или способствовать ее снижению [2].

Статины

Статины являются ключевыми препаратами, используемыми для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Они снижают риск инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 25–30% [39]. Статины назначают и больным СД в рамках как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в том числе фатальных и нефатальных инфаркта миокарда и инсульта [40]. В настоящее время показания к терапии статинами расширяются за счет снижения целевых уровней липидов, что требует назначения более высоких доз препаратов этой группы, которое сопряжено с повышением частоты возникновения НПР [41].

Так называемое диабетогенное действие является

одним из нежелательных эффектов статинов. Несмотря на значительную пользу терапии статинами в снижении сердечно-сосудистого риска, существуют данные, указывающие на то, что статины способны вызвать развитие СД [39]. У пациентов с исходно нарушенной толерантностью к глюкозе при приеме статинов отношение шансов (ОШ) развития СД составляет 1,32 [39]. В нескольких мета-анализах ОШ развития статин-ассоциированного СД составляло около 1,1 при приеме статина в течение 5 лет по сравнению с плацебо [39]. В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) приняло решение внести в инструкции по применению всех статинов информацию о возможности повышения уровня глюкозы плазмы крови и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) [39].

Существует несколько гипотез о механизмах развития статин-индуцированного СД (табл. 1). Ключевые положения следующие [39]:

1) Диабетогенный эффект статинов характерен для всего класса препаратов (разница в диабетогенном потенциале статинов ни в одном исследовании не была выявлена) [39].

2) Диабетогенное действие статинов зависит от дозы (риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается при их приеме в более высокой дозе).

3) Риск развития СД повышен не у всех пациентов. К факторам риска статин-индуцированного СД относят повышенный уровень глюкозы плазмы ($\geq 5,6$ ммоль/л) и триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) натощак, ИМТ ≥ 30 кг/м², артериальную гипертензию, женский пол, синдром поликистозных яичников, пожилой возраст (особенно при лечении высокими дозами статинов), монголоидную расу, семейный анамнез СД 2 типа, длительную терапию статинами, сопутствующий прием диабетогенных препаратов. Риск развития СД на фоне терапии статинами возрастает по мере увеличения количества факторов риска, имеющих у пациента [39].

4) Терапия статинами ассоциирована со статистически значимым, но умеренным повышением риска развития новых случаев СД. При анализе результатов исследования JUPITER было показано, что для развития одного случая СД необходимо пролечить розувастатином в дозе 20 мг 167 пациентов в течение 5 лет [42].

5) Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии статинами существенно перевешивает риск возникновения СД: на один случай СД, ассоциированного с терапией статинами, приходится несколько предотвращенных сердечно-сосудистых осложнений. Терапия статинами сопровождается увеличением риска развития новых случаев СД на 10–12%, хотя этот риск выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии [39].

Таким образом, риск развития СД на фоне терапии статинами полностью нивелируется пользой от их применения благодаря значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложне-

ний. Однако необходимо все же помнить о возможности развития данной НПР и принимать меры профилактики СД, в первую очередь у пациентов, относящихся к группе повышенного риска развития СД, например, с исходно нарушенной толерантностью к глюкозе [43]. Принимая решение о необходимости статинотерапии и ее режиме, целевых уровнях липопротеинов низкой плотности в соответствии с действующими рекомендациями также следует учитывать соотношение пользы и риска для каждого конкретного пациента [41].

Бета-адреноблокаторы

Широко используемые ЛС для лечения и профилактики многих сердечно-сосудистых заболеваний. Применение неселективных β -адреноблокаторов ассоциировано с риском развития гипергликемии [5,44]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2018 г.) [45] наличие метаболического синдрома и нарушение толерантности к глюкозе рассматриваются как относительные противопоказания для терапии β -адреноблокаторами. Механизмы негативного влияния препаратов этой группы на метаболизм глюкозы изложены в табл. 1.

Повышение содержание глюкозы в плазме крови могут вызвать пропранолол, метопролол, атенолол [1]. В одном исследовании было показано, что атенолол способствует развитию СД и гипергликемии у людей с абдоминальным типом ожирения, причем неблагоприятные метаболические эффекты, в том числе гипергликемия, проявлялись в течение первых 9 недель после начала терапии [46]. Применение карведилола и высокоселективных β -адреноблокаторов (бисопролол, небиволол) ассоциировано с более низким риском развития гипергликемии или СД [1]. В отношении карведилола данный факт можно объяснить тем, что он обладает вазодилатирующим действием, поскольку блокирует не только β -, но и α -адренорецепторы, что благоприятно сказывается на обмене глюкозы [44].

В исследовании Yi-Sheng Liou и соавт. у женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца выявлен более высокий риск развития лекарственно-индуцированного СД на фоне приема β -адреноблокаторов по сравнению с таковым у пациенток, не получавших препараты этой группы (отношение рисков [ОР] 1,12; 95% ДИ 1,04–1,21) [47]. В другом исследовании лечение β -адреноблокаторами также ассоциировалось с более высоким риском возникновения СД у пожилых женщин (ОР 1,32, 95% ДИ 1,20–1,46) и мужчин (ОР 1,20, 95% ДИ 1,05–1,38) [48].

Тиазидные диуретики

Тиазиды, например, гидрохлоротиазид, и тиазидоподобные диуретики, например, метолазон, широко применяются для лечения артериальной гипертензии, в том числе у больных с СД [1], хотя они способствуют развитию гипергликемии, а в некоторых случаях индуцируют развитие новых случаев СД [1,46]. Неблагоприятный

эффект тиазидных диуретиков на уровень гликемии является дозозависимым [44]. В цитируемом выше исследовании Yi-Sheng Liou и соавт. [47] была обнаружена статистически значимая корреляционная связь между приемом тиазидных диуретиков и повышенным риском развития СД (ОР 1,10; 95% ДИ 1,01–1,20). В другом исследовании также установлено, что использование тиазидных диуретиков связано с более высоким риском возникновения СД. По данным многофакторного анализа, относительный риск развития СД при лечении этими препаратами, составлял 1,20 (95% ДИ 1,08–1,33) у пожилых женщин, 1,45 (1,17–1,79) у женщин более молодого возраста и 1,36 (1,17–1,58) у мужчин [48].

Тиазидные диуретики вызывают ухудшение углеводного обмена посредством ряда механизмов (табл. 1) [1,5,44].

В сетевой мета-анализ, проведенный Y. Yang и N. Xu [49], были включены 23 исследования, в которых в общей сложности приняли участие 224 832 пациента (средний период наблюдения $3,9 \pm 1,0$ лет). Авторы сравнивали действие 6 классов антигипертензивных препаратов на риск развития новых случаев СД. На фоне лечения диуретиками риск развития СД был статистически значимо выше, чем при применении плацебо (ОР 1,44, 95% ДИ 1,06–1,94), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ОР 1,75, 95% ДИ 1,31–2,41) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (ОР 1,78, 95% ДИ 1,30–2,46).

Тиазидоподобный диуретик индапамид практически не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы и калия, что сводит к нулю риск возникновения лекарственно-индуцированного СД [44].

Ингибиторы кальциневрина

Кальциневрин – это протеинфосфатаза, которая активирует Т-клетки иммунной системы, индуцируя пролиферацию интерлейкина-2 в лимфоцитах [1,5]. Ингибиторы кальциневрина являются иммунодепрессантами, которые широко используются после трансплантации, чтобы избежать отторжения алло-трансплантата. Ингибиторы кальциневрина циклоспорин А, сиролимус и такролимус отличаются по фармакологическим свойствам. Такролимус обладает более мощным иммуносупрессорным эффектом, однако чаще вызывает НПР. Для циклоспорина А характерны такие НПР, как гирсутизм и гиперплазия десен [1].

Регулярное применение этих ЛС может вызвать развитие СД в посттрансплантационном периоде [1]. Факторы риска развития гипергликемии и посттрансплантационного СД включают возраст, темный цвет кожи, сочетанную терапию ГКС и использование циклоспорина или такролимуса. Заболеваемость посттрансплантационным СД через 36 месяцев после трансплантации достигает 24% [1]. В крупном исследовании частота развития СД в течение 6 мес после трансплантации почки составила 15% у 11 000 пациентов, получавших любой ингибитор кальциневрина [50], а

при лечении такролимусом – 20%. Предполагается, что это связано с более высоким риском развития СД при использовании данного ЛС. Это исследование проводилось с учетом одновременной терапии ГКС.

Гипергликемия возникает в результате ингибирования роста β -клеток островков поджелудочной железы, за который отвечает кальциневрин [1], и подавления высвобождения инсулина [5]. Полагают, что ингибиторы кальциневрина способствуют развитию СД, препятствуя синтезу и/или секреции инсулина (табл. 1) [5].

В случае развития посттрансплантационного СД на фоне приема такролимуса его можно заменить на циклоспорин А. В нескольких исследованиях изучалась эффективность лечения СД, индуцированного ингибиторами кальциневрина СД. По мнению экспертов, эффективность метформина, тиазолидиндионов, агонистов ГПП-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2 – sodium/glucose cotransporter 2) нуждается в дополнительном изучении в специальных исследованиях [5]. Если другие методы лечения не обеспечивают должного контроля гликемии, назначают инсулинотерапию [5].

Другие препараты

L-аспарагиназа. Используется для химиотерапии острого лимфоцитарного лейкоза. Оказывает обратимое влияние на выработку инсулина (табл. 1) [5]. Примерно у 10% детей, получающих терапию L-аспарагиназой, наблюдали острое развитие СД, в том числе с кетоацидозом, хотя одновременное введение ГКС могло способствовать нарушению углеводного обмена [51].

Ингибиторы протеазы ВИЧ первого поколения. Ингибиторы протеазы – это необходимый компонент антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Индуцированная ингибиторами протеаз гипергликемия отмечается при наличии и отсутствии СД у 3–17% пациентов как на ранних этапах терапии, так и на фоне длительного лечения [1].

Никотиновая кислота. Витамин, участвующий во многих окислительно-восстановительных реакциях, образовании ферментов и обмене липидов и углеводов в клетках. В прошлом никотиновую кислоту применяли в качестве гиполипидемического средства. В организме она превращается в никотинамид, который участвует в метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании, гликогенолизе, процессах биосинтеза. Никотиновая кислота может повысить уровни глюкозы в плазме крови и HbA_{1c} у пациентов с СД [5].

Фенитоин (дифенилгидан). Противосудорожное ЛС из группы производных гидантоина. Оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Используется также как миорелаксант. Может вызвать некетоацидотическую гиперосмолярную (гипергликемическую, некетономическую, неацидотическую) кому [5].

Фторхинолоновый антибиотик гатифлоксацин. Фторхинолоны – единственный класс антибиотиков, кото-

рые ассоциированы с развитием гипергликемии. Чаще всего ее вызывает гатифлоксацин [1]. Представляет интерес тот факт, что применение гатифлоксацина может привести к развитию гипогликемии на 1–3-й день терапии. Этот эффект объясняют действием препарата на рецепторы сульфанилмочевины [1,5]. В дальнейшем гатифлоксацин подавляет синтез инсулина и может вызвать гипергликемию, начиная с 4–10-го дня терапии [5]. При сравнении результатов лечения гатифлоксацином и макролидными антибиотиками (азитромицином, кларитромицином и др.) было обнаружено увеличение риска гипергликемии при использовании гатифлоксацина [1].

Гормон роста. Оказывает липолитическое действие с последующим повышением концентрации свободных жирных кислот в плазме, вызывающих резистентность к инсулину [5]. В ретроспективном исследовании у детей, принимающих гормон роста, распространенность СД 2 типа была в 6 раз выше, чем у детей того же возраста, не получающих этот препарат [52]. К сожалению, прекращение терапии гормоном роста не приводило к нормализации гликемии.

У некоторых пациентов со СПИДом *мегестрол* вызывал обратимую гипергликемию с повышенными уровнями инсулина и С-пептида, что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности [5]. Быстрое введение β -адреномиметиков активизирует как глюконеогенез, так и гликогенолиз путем стимуляции протеинкиназы А, которая фосфорилирует рецептор инсулина и снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина, тем самым способствуя повышению уровня глюкозы в крови [5]. Лекарственно-индуцированную гипергликемию могут вызывать и некоторые другие ЛС (*диазоксид, диданозин, пентамидин*) (табл. 1) [1,5].

Заключение

Лекарственно-индуцированная гипергликемия может возникнуть у любого пациента, независимо от наличия или отсутствия у СД, который принимает ЛС, ассоциированные с повышенным риском ее развития. При лечении подобными ЛС необходимо контролировать уровни глюкозы плазмы, что позволяет снизить риск развития лекарственно-индуцированной гипергликемии и лекарственно-индуцированного СД.

Конфликт интересов: нет.

1. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations. Part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectrum* 2011;24(4):234–8.
2. Chhim T, Chase P, Neumiller JJ. Antipsychotic-induced diabetes mellitus. *US Pharm* 2012;37(11):39–44.
3. Сычев Д.А. (ред). Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург 2016, ЦОП “Профессия”; 223 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет 2017;20(1S):1–121 [Dedov II, Shetakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes mellitus* 2017; 20(1S):1–121 (In Russ.)].
5. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2016;17(6):392–7.
6. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017;32(2):180–9.
7. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15(5):469–74.

8. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29(12):2728-9.
9. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345(4): 274-7.
10. Триголосова И.В. Стероид-индуцированный сахарный диабет. РМЖ "Медицинское обозрение". 2016; 1: 54-6 [Trigolosova IV. Steroid-induced diabetes mellitus. *RMZH "Medical Review"* 2016;1:54-6 (In Russ.)].
11. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006;12(4):358-62.
12. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hyperglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154(1):97-101.
13. Kallock E, Neher JO, Safranek S. Clinical inquiries. Do intra-articular steroid injections affect glycemic control in patients with diabetes? *J Fam Pract* 2010;59(12): 709-10.
14. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014;65(4):324-32.
15. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):120-7.
16. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):16-38.
17. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13(1):114-20.
18. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009;39(2):81-93.
19. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010;162(4):729-35.
20. Mills E, Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J Prim Care (Abingdon)* 2015;7(5):103-6.
21. Seelig E, Meyer S, Timper K, et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176(3):349-58.
22. Willi SM, Kennedy A, Brant BP, et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58(2): 87-96.
23. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014; 6(1): 9-20.
24. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf* 2015;38(12):1153-68.
25. Yanai H, Masui Y, Yoshikawa R, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. *World J Diabetes* 2010;1(3):99-100.
26. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(1):75-102.
27. Frothingham R. Glucose homeostasis abnormalities associated with use of gatifloxacin. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1269-76.
28. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007;93(8):968-73.
29. Lebovitz HE. Metabolic consequences of atypical antipsychotic drugs. *Psychiatr Q* 2003;74(3):277-90.
30. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125(1):169-79.
31. Kohen I, Gampel M, Reddy L, Manu P. Rapidly developing hyperglycemia during treatment with olanzapine. *Ann Pharmacother* 2008;42(4):588-91.
32. Argo T, Carnahan R, Barnett M, et al. Diabetes prevalence estimates in schizophrenia and risk factor assessment. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23(2):117-24.
33. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(2):596-601.
34. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80(1):45-53.
35. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naive schizophrenia patients. *Neuro psychopharmacology* 2010;35(9):1997-2004.
36. Llorente MD, Victoria Urrutia V. Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. *Clin Diabetes* 2006;24(1):18-24.
37. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):920-30.
38. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):672-81.
39. Остроумова О.Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. *Consilium Medicum* 2018;20(1):38-44. [Ostroumova OD. Statins and diabetes: a look of a cardiologist. *Consilium Medicum* 2018;20(1):38-44 (In Russ.)].
40. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Europ Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
41. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаварова Е.К. Безопасность статинов: реальное и надуманное. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(2):105-12 [Kobalava ZhD, Villeval'de SV, SHavarova EK. Safety of statins: real and contrived. *Cardiovascular therapy and prevention* 2007;6(2):105-12 (In Russ.)].
42. 4Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195-207.
43. Shen L, Shah BR, Reyes E, et al. Role of diuretics, beta blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ Open* 2014;348:g1339.
44. Баранова Е.И., Большакова О.О. Антигипертензивная терапия и риск развития сахарного диабета. Сахарный диабет 2008;1:55-60 [Baranova EI, Bol'shakova OO. Antihypertensive therapy and the risk of diabetes. *Diabetes* 2008;1:55-60 (In Russ.)].
45. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953-2041.
46. Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshes AL, et al. Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications. *Hypertension* 2010;55(1):61-8.
47. Yi-Sheng L, Hung-Yi C, Lyun T, et al. Antihypertensive drug use and new-onset diabetes in female patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):1495.
48. Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(5):1065-70.
49. Yang Y, Xu H. Comparing six antihypertensive medication classes for preventing new-onset diabetes mellitus among hypertensive patients: a network meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017;21(9):1742-50.
50. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(2):178-85.
51. Roberson JR, Raju S, Shelo J, et al. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1207-12.
52. Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355(9204):610-3.

Drug-induced hyperglycemia

O.D. Ostroumova^{1,2}, E.S. Akimova², A.I. Kochetkov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, ²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

A review summarizes the available information about drugs which that can induce hyperglycemia and diabetes, including glucocorticosteroids, second-generation antipsychotics, beta-blockers, statins and diuretics. The aforementioned medications are widely used in clinical practice, and are associated with an increased risk of these adverse drug reactions. The authors discuss the most likely mechanisms for the development of drug-induced hyperglycemia and diabetes mellitus.

Key words. *Drug-induced hyperglycemia, drug-induced diabetes mellitus, adverse drug reaction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.D. Ostroumova. Russian Clinical and Research Center of Gerontology, 16, 1st Leonova str., Moscow, Russia, 129226. ostroumova.olga@mail.ru.

To cite: Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Drug-induced hyperglycemia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):61-69. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-61-69.