

Вынужденная постоянная полипрагмазия и риск побочных реакций у больных сахарным диабетом типа 2

И.В.Терещенко, Ю.А.Грачёва, П.Е.Каюшев

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А.Вагнера, Пермь

Как правило, сахарный диабет 2-го типа (СД2) возникает на фоне метаболического синдрома (МС) и сочетается с гипертонической болезнью, атеросклерозом, ИБС, ожирением, подагрой, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и т.д. Требуется постоянная медикаментозная терапия каждой патологии, больным СД2 приходится лечиться у разных специалистов, и возникает вынужденная постоянная полипрагмазия.

Цель. Проанализировать влияние длительной полипрагмазии на организм больных СД2, оценить состояние печени и почек, выявить риск побочных реакций.

Материалы и методы

Проведено углублённое общеклиническое обследование 109 больных в возрасте 50-78 лет с СД2 и МС, проявляющимся, абдоминальным ожирением II степени, гипертонической болезнью, нарушением липидного, а во многих случаях и пуринового обмена. Оценивали в динамике гликемию натощак и постпрандиальную, уровень в крови С-пептида, гликированный гемоглобин (глиНвА1с), показатель инсулинорезистентности

НОМА IR, липидограмму, уровень билирубина, ферментов АЛТ, АСТ, ГТП, щелочную фосфатазу, креатинина, мочевины, белка крови, клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию. Контролировали в динамике протеинурию и микроальбуминурию, мочевой осадок. Проводили кардиологическое обследование, УЗИ печени, желчного пузыря, панкреас, почек. Все наблюдаемые больные постоянно получали ≥ 5 лекарственных препаратов в день (производные сульфонилмочевины, бигуаниды, иАПФ, тиазидные мочегонные, статины, ацетилсалициловую кислоту, антиангинальные, а также курсами – β -адреноблокаторы (38 чел. получали постоянно), антиаритмические, антибиотики и др.). У 52 чел. (1-я группа) длительность полипрагмазии ≥ 10 лет (наибольшая – 16 лет), у 57 чел. давность СД2 и полипрагмазии ≤ 2 лет (2-я группа). Инсулинопотребность возникла у 24 больных 1-й группы.

Результаты и их обсуждение

У всех больных СД2 был в состоянии субкомпенсации с периодами декомпенсации и непродолжительной компенсации (выяснено из амбулаторных карт): глиН-

вA1c у больных 1-й группы $8,9 \pm 1,1$ %, у больных 2-й группы $8,5 \pm 1,2$ %. Уровень С-пептида и показатель НОМА IR достоверно повышены у больных 2-й группы. По степени ожирения группы не отличались: соответственно ИМТ $34,8 \pm 4,6$ кг/м² и $33,9 \pm 3,9$ кг/м². Индивидуальная переносимость медикаментов встречалась в анамнезе у наблюдаемых больных обеих групп в одинаковой частоте случаев (чаще всего не переносили бигуаниды из-за диспепсических нарушений, причём не удавалось добиться адаптации к лечению метформином). Такие препараты сразу же отменялись. Поскольку печень является основным органом, осуществляющим метаболизм лекарственных препаратов, мы сравнили её состояние у больных с большой давностью полипрагмазии и при небольшой давности СД2 и полипрагмазии. Вирусный гепатит был исключён. Токсический лекарственный гепатит не обнаружен ни в одном случае, но жировая болезнь печени (ЖБП) была у 100% наблюдаемых больных, т.е. не зависела от полипрагмазии, а обусловлена нарушением углеводного обмена. Течение ЖБП было волнообразное: ухудшение в периоды декомпенсации СД2. Тогда же у некоторых больных возникал цитолитический синдром: повышался уровень АЛТ, АСТ, ГГТ в крови. Уровень билирубина был в норме у всех больных. Течение ЖБП у больных СД2 доброкачественное, процесс обратим, если удавалось компенсировать углеводный обмен, несмотря на продолжающуюся полипрагмазию. Холестатический синдром выявлен в $\approx 1/3$ случаев. Размеры печени были увеличены без существенных отличий у больных обеих групп. По данным УЗИ печени, превалировало увеличение левой доли. Желчно-каменная болезнь и холецистэктомия в анамне-

зе встречались не чаще, чем в популяции (16 больным во время оперативного вмешательства проводили морфологическую оценку печени; ЖБП подтверждена). Гиперхолестеринемия до лечения статинами зарегистрирована в 100% случаев. На фоне лечения статинами уровень холестерина становился нормальным; при прекращении лечения у всех наблюдался феномен «отмены» с резким подъёмом уровня холестерина в крови; переносимость статинов была хорошей. Следует обратить внимание, почки – основной орган экскреции тех лекарственных средств, которые назначались наблюдаемым больным СД2, а также метаболитов этих препаратов: активная секрция канальцами сульфаниламочевины, метформина, гипотиозида, ацетилсалициловой кислоты, иАПФ, нитратов, β -адреноблокаторов. Случаев острого лекарственного тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) в процессе лечения у наблюдаемых больных не наблюдали ни в одном случае. Проведённое обследование почек не позволило выявить хронический ТИН (не было классической симптоматики). Достоверно чаще нефропатии были у больных 1-й группы: микроальбуминурия у $1/3$ больных этой группы, протеинурическая стадия диабетической нефропатии выявлена у 4 больных. Повышение уровня креатинина и мочевины в крови, снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции наблюдали также у 4 больных 1-й группы с инсулинопотребностью. У больных 2-й группы ХПН зарегистрировано не было. Хронический пиелонефрит и бессимптомная бактериурия встречались у $\approx 1/2$ больных обеих групп. Возможно, диабетическое и/или инфекционное поражение почек маскировало токсическую лекарственную нефропатию.

Нередко специалисты, планируя лечение смежной патологии у больного СД2, недостаточно уделяли внимания на то, как выбранный препарат повлияет на углеводный обмен, течение СД2, его осложнения. Так, из гипотензивных препаратов почти всем пациентам назначался гипотиазид, который, как известно, токсичен для инсулярного аппарата (В.Г. Кукес, 2008), а также из-за гипокалиемии ухудшает течение СД2, усугубляет нарушение пуринового обмена. По данным амбулаторных карт наблюдаемых больных, в процессе лечения гипотиазидом контроля уровня калия и мочевой кислоты у больных не проводили. Кроме того, отдельным наблюдаемым пациентам при высокой артериальной гипертензии гипотиазид назначался в больших дозах (до 100 мг/сут.). Это может спровоцировать развитие гиперосмолярной комы. В своей практике мы имели 2 таких случая. Нередко (n=55) для снижения артериального давления необоснованно применялись β -адреноблокаторы, хотя у больных СД2 даже селективные β -адреноблокаторы могут вызывать скрытые гипогликемии, увеличение массы тела, усугублять гиперхолестеринемию. Во многих случаях гипотензивные препараты с нефропротективным действием (и-АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов) нерационально заменялись β -адреноблокаторами. Таким образом, обсуждая полученные результаты, важно отметить, что больные СД2 переносят длительную полипрагмазию

вполне удовлетворительно. Объяснить это явление пока не удалось. Очевидно, у больных СД2 имеются протективные факторы. Так, доказано нефропротективное действие С-пептида (J. Wahren, 1998; E. Haupt, 2001, и др.). Известно, при СД2 гиперС-пептидемия выражена длительно, вплоть до момента развития инсулинопотребности.

Выводы

1. Переносимость постоянной (пожизненной) полипрагмазии у больных СД2 в сочетании с МС, сердечно-сосудистой патологией оказалась удовлетворительной.
2. Основные органы метаболизма и элиминации лекарственных ксенобиотиков – печень и почки – страдают у больных СД2 главным образом не из-за полипрагмазии, а из-за нарушений углеводного обмена.
3. Поскольку невозможно избежать полипрагмазии при лечении больных СД2 с кардиальной и другой патологией, необходим рациональный выбор лекарственных препаратов, не нарушающих углеводный обмен и не ухудшающих течение СД2.
4. Если имеется возможность замены тиазидных мочегонных и β -адреноблокаторов другими препаратами, целесообразно у больных СД2 их не применять из-за неблагоприятного влияния на углеводный.