ՀՏԴ 616.379-008.64-006-085
DOI: 10.54503/0514-7484-2026-66.3-39

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի կառավարումը օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում

Ս.Ա. Մաղաքյան

«Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ»
0052, Երևան, Էզրաս Հասրաթյան փողոց, 9

Բանալի բառեր. գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիա, գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված շաքարային դիաբետ, օնկոլոգիական հիվանդներ, գլիկեմիայի մոնիթորինգ, ռիսկի գործոններ, ինսուլինային թերապիա, քաղցկեղ

Ներածություն

Գլյուկոկորտիկոիդները լայնորեն կիրառվում են քաղցկեղ ունեցող հիվանդների բուժման մեջ՝ որպես քիմիաթերապիայի բաղադրիչ կամ օժանդակ բուժում՝ սրտխառնոցի, փսխման և կենտրոնական նյարդային համակարգի ախտահարումների կառավարման նպատակով: Չնայած գլյուկոկորտիկոիդային թերապիայի կարևոր դերին օնկոլոգիական պրակտիկայում՝ այն կարող է խաթարել ածխաջրային փոխանակությունը՝ խթանելով լյարդում գլյուկոզայի արտադրությունը (լյարդային գլյուկոնեոգենեզը), բարձրացնելով ինսուլինային ռեզիստենտությունը և նվազեցնելով ենթաստամոքսային գեղձի β-բջիջներից ինսուլինի սեկրեցիան, ինչի հետևանքով զարգանում է հիպերգլիկեմիա:

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիան ընդհանուր եզրույթ է, որը բնութագրում է գլյուկոկորտիկոիդային բուժման հետևանքով զարգացած արյան գլյուկոզայի մակարդակի բարձրացումը՝ ներառելով ինչպես նախկինում շաքարային դիաբետ չունեցող անձանց շրջանում առաջացած հիպերգլիկեմիան, այնպես էլ նախապես առկա շաքարային դիաբետ ունեցող հիվանդների շրջանում գլիկեմիայի վերահսկման վատթարացումը: Գրականության այս ակնարկում քննարկվում են նախկինում շաքարային դիաբետ չունեցող օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում գլյուկոկորտիկոիդներով պայմանավորված նոր զարգացող հիպերգլիկեմիայի առանձնահատկությունները:

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիան կարող է հանգեցնել մի շարք լուրջ բարդությունների, ներառյալ հիպերօսմոլյար հիպերգլիկեմիկ համախտանիշը, դիաբետիկ կետոացիդոզը, ինչպես նաև վարակային և սիրտ-անոթային բարդությունների հաճախականության աճը: Այս փոփոխությունները կարող են բացասաբար անդրադառնալ հակաուռուցքային բուժման արդյունավետության, հիվանդների կյանքի որակի և ընդհանուր ապրելիության վրա [16]:

Հաշվի առնելով գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի կլինիկական նշանակությունը և դրա թերախտորոշման բարձր հավանականությունը օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում՝ գրականության այս ակնարկի նպատակն է ուսումնասիրել դրա հաճախականությունն ու ռիսկի գործոնները, գնահատել ինտենսիվ գլիկեմիայի մոնիթորինգի անհրաժեշտությունը և մշակել վաղ ախտորոշման ու բուժման գործնական ալգորիթմ:

Նյութը և մեթոդները

Այս աշխատանքը գրականության ակնարկ է՝ նվիրված գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի ռիսկի գործոններին, ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մոտեցումներին օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում:

Գրականության որոնումն իրականացվել է PubMed/MEDLINE տվյալների բազայում՝ օգտագործելով «glucocorticoid-induced hyperglycemia», «steroid hyperglycemia», «glucocorticoid-induced diabetes», «cancer», «oncology», «management» և «monitoring» հիմնաբառերը:

Վերլուծության մեջ ընդգրկվել են վերջին 10–15 տարիներին անգլերենով հրապարակված համակարգված ակնարկներ, մետավերլուծություններ, կլինիկական ուղեցույցներ, կոհորտային և դիտարկողական հետազոտություններ, ինչպես նաև փորձագիտական համաձայնագրեր:

Հոդվածների ընտրությունը կատարվել է վերնագրերի, ամփոփագրերի և ամբողջական տեքստերի գնահատման հիման վրա՝ բացառելով կրկնվող, նախակլինիկական և անբավարար տվյալներ պարունակող հրապարակումները: Ընտրված աղբյուրների տվյալները որակապես սինթեզվել են՝ առանձնահատուկ ուշադրություն դարձնելով վերջին տարիների հրապարակումներին և միջազգային մասնագիտական ուղեցույցներին:

Արդյունքները և քննարկումը

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմները

Գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցությունները պայմանավորված են տարբեր հյուսվածքներում գլյուկոկորտիկոիդային ընկալիչների ակտիվացմամբ, ինչը հանգեցնում է օրգանների միջև բարդ փոխազդեցությունների ձևավորման: Այս միջօրգանային փոխազդեցությունների արդյունքում լյարդում խթանվում է գլյուկոնեոգենեզը, միաժամանակ նվազում է հատկապես ծայրամասային մկանային և ճարպային հյուսվածքներից գլյուկոզայի յուրացումը, ինչը նպաստում է հիպերգլիկեմիայի զարգացմանը [10]:

Գլյուկոկորտիկոիդներով պայմանավորված ինսուլինային ռեզիստենտությունը հիպերգլիկեմիայի զարգացման հիմնական մեխանիզմներից մեկն է: Ճարպային հյուսվածքում գլյուկոկորտիկոիդները խթանում են նախաադիպոցիտների տարբերակումը հասուն ադիպոցիտների, նպաստում են հատկապես վիսցերալ ճարպի կուտակմանը և ակտիվացնում են լիպոլիզը: Արդյունքում շրջանառության մեջ ավելանում են ազատ ճարպաթթուների մակարդակները, որոնք խորացնում են ինսուլինային ռեզիստենտությունը: Բացի դրանից, ճարպային հյուսվածքից արտադրված ադիպոկինների, մասնավորապես լեպտինի և ռեզիստինի, փոփոխված սեկրեցիան ևս նպաստում է ինսուլինի ազդեցության թուլացմանը [5]:

Կմախքային մկանները ևս կարևոր դեր ունեն գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված ինսուլինային ռեզիստենտության ձևավորման մեջ: Ազատ ճարպաթթուների էկտոպիկ կուտակումը մկանային հյուսվածքում խաթարում է ինսուլինային ազդանշանային ուղիները, իսկ գլյուկոկորտիկոիդները նվազեցնում են սպիտակուցների սինթեզը և խթանում դրանց քայքայումը՝ հանգեցնելով մկանային զանգվածի նվազման: Միաժամանակ խանգարվում է GLUT4 փոխադրիչների տեղափոխումը բջջաթաղանթ, ինչի հետևանքով նվազում է գլյուկոզայի ներբջջային մուտքը, և ուժեղանում է ինսուլինային ռեզիստենտությունը [3]:

Ինսուլինային ռեզիստենտության խորացմանը զուգահեռ ժամանակի ընթացքում կարող է զարգանալ նաև ենթաստամոքսային գեղձի β-բջիջների դիսֆունկցիա: Կարճատև գլյուկոկորտիկոիդային ազդեցության պայմաններում β-բջիջները սովորաբար փոխհատուցմամբ մեծացնում են ինսուլինի սեկրեցիան, սակայն երկարատև ազդեցության դեպ-

քում այդ մեխանիզմը սպառվում է: Գլյուկոկորտիկոիդները կարող են նպաստել β-բջիջների ապոպտոզին, խաթարել ինսուլինի սինթեզը և նվազեցնել ինսուլինի սեկրեցիան, ինչն առավել արտահայտված է շաքարային դիաբետի նկատմամբ նախատրամադրված անձանց շրջանում [3]:

Լյարդում այս ազդեցությունները պայմանավորված են գլյուկոնեոգենեզի առանցքային ֆերմենտների՝ ֆոսֆոենոլպիրուվատ կարբոքսիկինազայի և գլյուկոզա-6-ֆոսֆատազայի ակտիվության բարձրացմամբ: Միաժամանակ թուլանում է գլյուկոզայի արտադրության նկատմամբ ինսուլինի արգելակող ազդեցությունը: Բացի դրանից, գլյուկոկորտիկոիդները նպաստում են լյարդում լիպիդների կուտակմանը, ինչը խորացնում է լյարդային ինսուլինային ռեզիստենտությունը և ձևավորում հիպերգլիկեմիայի պահպանման արատավոր շրջան [3]:

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի տարածվածությունը օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիան հաճախ հանդիպող և թերախտորոշվող բարդություն է, որը կարող է զարգանալ նախկինում շաքարային դիաբետ չունեցող հիվանդների շրջանում [11]:

Գրականության տվյալների համաձայն՝ գլյուկոկորտիկոիդների կիրառմամբ պայմանավորված նոր զարգացող շաքարային դիաբետի հաճախականությունը տարբեր հիվանդների խմբերում տատանվում է 15–40%-ի սահմաններում: Այս ցուցանիշը նկարագրվել է այն պոպուլյացիաներում, որտեղ գլյուկոկորտիկոիդներ են կիրառվում շնչառական, երիկամային և օնկոլոգիական հիվանդությունների, ինչպես նաև օրգանների փոխպատվաստման և աուտոիմուն պաթոլոգիաների բուժման ընթացքում: Միաժամանակ ընդգծվում է, որ քաղցկեղով հիվանդների շրջանում այս վիճակի տարածվածության վերաբերյալ տվյալները սահմանափակ են և զգալիորեն տատանվում են՝ կախված ուռուցքի տեսակից և կիրառվող գլյուկոկորտիկոիդային ռեժիմից [12]:

Harris-ի և համահեղինակների կողմից իրականացված դիտարկային կոհորտային հետազոտության ընթացքում գնահատվել են հակաուռուցքային բուժման շրջանակում գլյուկոկորտիկոիդներ ստացող 90 հիվանդներ (44,4% կին, 55,6% տղամարդ, միջին տարիքը՝ 59,6 տարի): Հիվանդների կողմից ստացվող գլյուկոկորտիկոիդների միջին օրական դեղաչափը կազմել է 238,5մգ հիդրոկորտիզոնի համարժեք: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են նաև այն հիվանդները, ովքեր նախկինում ունեցել են շաքարային դիաբետ կամ հիպերգլիկեմիա:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ հիպերգլիկեմիա (արյան գլյուկոզա ≥8,0 մմոլ/լ) արձանագրվել է հիվանդների 58,9%-ի (53/90) մոտ, իսկ շաքարային դիաբետին համապատասխանող հիպերգլիկեմիա (արյան գլյուկոզա ≥11.1 մմոլ/լ)՝ 18,9%-ի (17/90) մոտ [6]:

Ստացված տվյալներն ընդգծում են, որ գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիան օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում ունի կլինիկորեն նշանակալի տարածվածություն և փոփոխական ընթացք, ինչը պայմանավորված է բազմագործոն ազդեցությամբ: Այս հանգամանքը կարևորում է այն գործոնների ուսումնասիրությունը, որոնք կարող են ազդել դրա զարգացման վրա:

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի զարգացման ռիսկի գործոնները

Գրականության մեջ նկարագրված են գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի զարգացման ռիսկի բազմաթիվ գործոններ: Դրանց թվում են տարիքը, ավելացած մարմնի զանգվածի ինդեքսը, շաքարային դիաբետի ընտանեկան անամնեզը, նախադիաբետը կամ գլյուկոզայի նկատմամբ տոլերանտության խանգարումը, HbA1c-ի բարձր մակարդակը (մասնավորապես ≥6,0%), ինչպես նաև նախկինում գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի առկայությունը [3]:

Ռիսկը մեծանում է նաև գլյուկոկորտիկոիդային բուժման առանձնահատկությունների դեպքում՝ բարձր դեղաչափերի երկարատև կիրառման, բազմակի դոզավորման սխեմաների և բարձր գլյուկոկորտիկոիդային ակտիվությամբ կամ երկարատև ազդեցությամբ դեղերի օգտագործման ժամանակ: Էրացուցիչ նշանակություն ունեն ինտենսիվ քիմիաթերապևտիկ ռեժիմները, իմունաճնշիչ և հիպերգլիկեմիայի ռիսկը բարձրացնող այլ դեղամիջոցների համակցված կիրառումը, երիկամային ֆունկցիայի խանգարումը (eGFR-ի նվազում) և ընդհանուր ծանր կլինիկական վիճակը [3]:

Օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում իրականացված ուսումնասիրությունները ևս հաստատում են նշված գործոնների կարևորությունը: Lee-ի և համահեղինակների կողմից լիմֆոմայով 80 հիվանդների շրջանում կատարված հետազոտության ընթացքում, որոնք CHOP քիմիաթերապիայի (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine և prednisolone) շրջանակում ստացել են պրեդնիզոլոն և նախկինում չեն ունեցել շաքարային դիաբետ, գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված շաքարային դիաբետ զարգացել է հիվանդների 32,5%-ի շրջանում: Բազմագործոն վերլուծության արդյունքում որպես անկախ ռիսկի գործոններ առանձնացվել են ≥60 տարեկանը,

HbA1c-ի >6,1% մակարդակը և մարմնի զանգվածի ինդեքսի (BMI) >30 կգ/մ² արժեքը: Հեղինակները եզրակացրել են, որ այս հիվանդների խմբում անհրաժեշտ է իրականացնել արյան գլյուկոզայի համակարգված մոնիթորինգ՝ գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված շաքարային դիաբետի վաղ հայտնաբերման նպատակով [9]:

Ստացված տվյալները վկայում են, որ գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի զարգացումը պայմանավորված է բազմագործոն ազդեցությամբ, և առանձին ռիսկի գործոնների կանխատեսող արժեքը կարող է տարբեր լինել՝ կախված հիվանդների կլինիկական առանձնահատկություններից:

Հիպերգլիկեմիայի ազդեցությունն ուռուցքային պրոցեսների և հակաուռուցքային բուժման վրա

Հիպերգլիկեմիան օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում կարևոր կլինիկական խնդիր է, որը կարող է ազդել ոչ միայն նյութափոխանակային վիճակի, այլև ուռուցքային գործընթացների և բուժման արդյունավետության վրա: Արյան գլյուկոզայի բարձր մակարդակները կարող են նպաստել ուռուցքային բջիջների պրոլիֆերացիային և նյութափոխանակային ակտիվության բարձրացմանը՝ ապահովելով բջիջների աճի համար անհրաժեշտ էներգետիկ միջավայր: Քաղցկեղային բջիջներին բնորոշ է գլյուկոզայի նյութափոխանակության վերափոխված ընթացքը, որը հաճախ արտահայտվում է գլիկոլիզի ակտիվացման և լակտատի արտադրության ավելացման միջոցով: Այս նյութափոխանակային փոփոխությունները կարող են նպաստել ուռուցքային բջիջների ավելի ագրեսիվ վարքագծի ձևավորմանը և ուռուցքային միկրոմիջավայրի փոփոխությանը [5]:

Բացի ուղղակի նյութափոխանակային ազդեցությունից, հիպերգլիկեմիան կարող է ազդել նաև ուռուցքային բջիջների ինվազիվ հատկությունների վրա: Բարձր գլյուկոզայի պայմաններում կարող են ակտիվանալ ազդանշանային ուղիներ, որոնք կապված են բջիջների տարածման, միգրացիայի և մետաստազավորման հետ: Որոշ տվյալներ վկայում են, որ հիպերգլիկեմիկ միջավայրը կարող է նպաստել էպիթելա-մեզենխիմալ անցման գործընթացներին և ուռուցքային բջիջների ավելի ագրեսիվ վարքագծի ձևավորմանը [5]:

Հիպերգլիկեմիան կարող է նաև բացասաբար անդրադառնալ հակաուռուցքային բուժման արդյունավետության վրա: Նկարագրվել է դրա կապը քիմիաթերապիայի նկատմամբ կայունության բարձրացման, բուժ-

ման տոքսիկության ավելացման և ընդհանուր կլինիկական ելքերի վատացման հետ [5]։

Գլիկեմիայի մոնիթորինգի դերը և վաղ ախտորոշումը

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիան հաճախ մնում է չախտորոշված, քանի որ գլյուկոկորտիկոիդները սովորաբար ընդունվում են առավոտյան, իսկ գլիկեմիայի բարձրացումն առավել արտահայտվում է օրվա երկրորդ կեսին և հետճաշյա շրջանում։ Հետևաբար՝ միայն քաղցած վիճակում արյան գլյուկոզայի որոշումը կարող է չբացահայտել գլիկեմիայի խանգարումները, և սքրինինգի նպատակով անհրաժեշտ է գնահատել նաև մազանոթային կամ հետճաշյա գլիկեմիան։ Հետճաշյա գլյուկոզայի ≥11,1 մմոլ/լ արժեքների դեպքում կարող է պահանջվել գլիկեմիայի ավելի հաճախակի մոնիթորինգ՝ ներառյալ օրական մինչև չորս չափում [2, 4]։

Վաղ ախտորոշման կարևոր բաղադրիչ է նաև հիվանդի նախնական գնահատումը՝ ներառյալ շաքարային դիաբետի անամնեզի հավաքումը և HbA1c-ի որոշումը։ Սա հնարավորություն է տալիս տարբերակելու գլյուկոկորտիկոիդներով պայմանավորված նոր զարգացած հիպերգլիկեմիան նախկինում առկա, սակայն չախտորոշված շաքարային դիաբետից [2,4]։

Քաղցկեղով հիվանդները գտնվում են նոր զարգացող հիպերգլիկեմիայի և շաքարային դիաբետի զարգացման բարձր ռիսկի խմբում, իսկ հիպերգլիկեմիան կարող է բացասաբար անդրադառնալ հակաուռուցքային բուժման ընթացքի և կլինիկական ելքերի վրա [7]։

Հետևաբար՝ գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի վաղ հայտնաբերումը և համապատասխան կանխարգելիչ ու բուժական միջոցառումների իրականացումը կարող են նպաստել գլիկեմիայի վերահսկման բարելավմանը և նվազեցնել գլյուկոկորտիկոիդային բուժման հետ կապված բարդությունների ռիսկը [8]։

Գլյուկոկորտիկոիդների ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ առանձնահատկությունները

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի զարգացման և կլինիկական արտահայտվածության վրա ազդում են ինչպես հիվանդի անհատական ռիսկի գործոնները, այնպես էլ կիրառվող գլյուկոկորտիկոիդի ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ առանձնահատկությունները, որոնք կարևոր նշանակություն ունեն գլիկեմիայի մոնիթորինգի և բուժման պլանավորման համար։

Ըստ ազդեցության տևողության՝ գլյուկոկորտիկոիդները դասակարգվում են կարճ (հիդրոկորտիզոն՝ 8–12 ժամ), միջին (պրեդնիզոլոն, պրեդնիզոն, մեթիլպրեդնիզոլոն՝ 12–36 ժամ) և երկարատև ազդեցությամբ (դեքսամետազոն՝ 36–72 ժամ), [14]։

Դեքսամետազոնը, որն ունի երկարատև ազդեցություն և բարձր գլյուկոկորտիկոիդային ակտիվություն, կարող է հանգեցնել ավելի երկարատև և կայուն հիպերգլիկեմիայի՝ ներառյալ քաղցած և հետճաշյա գլիկեմիայի բարձրացումը։ Այդ պատճառով դեքսամետազոն ստացող հիվանդների շրջանում հաճախ անհրաժեշտ է իրականացնել ավելի ինտենսիվ և երկարատև գլիկեմիայի վերահսկում [14]։

Ի տարբերություն դեքսամետազոնի՝ միջին տևողությամբ գլյուկոկորտիկոիդները, մասնավորապես պրեդնիզոլոնը և մեթիլպրեդնիզոլոնը, հաճախ ընդունվում են առավոտյան ժամերին և առաջացնում են առավել արտահայտված գլիկեմիայի բարձրացումներ օրվա երկրորդ կեսին։ Այս դեպքում առավոտյան (քաղցած) գլյուկոզայի մակարդակը կարող է լինել նորմայի սահմաններում, մինչդեռ հետճաշյա և երեկոյան գլիկեմիան կարող է զգալիորեն բարձրանալ [14]։

Հետևաբար՝ գլյուկոկորտիկոիդային բուժում ստացող օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում գլիկեմիայի մոնիթորինգը և բուժման ռազմավարությունը պետք է հարմարեցվեն հիվանդի կլինիկական վիճակին, ինչպես նաև կիրառվող գլյուկոկորտիկոիդի տեսակի, դեղաչափի և ազդեցության տևողության առանձնահատկություններին։

Բուժման մոտեցումները

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի բուժման ռազմավարությունը պետք է իրականացվի անհատականացված մոտեցմամբ՝ հաշվի առնելով կիրառվող գլյուկոկորտիկոիդի դեղաչափը, կիրառման ռեժիմը, հիպերգլիկեմիայի ծանրությունը, ինչպես նաև հիվանդի կլինիկական վիճակը և նախապես առկա գլյուկոզային խանգարումները [14,15]։ Թերապևտիկ ընտրության հիմնական սկզբունքը հետևյալ որոշումն է՝ կիրառել օրալ հիպոգլիկեմիկ դեղամիջոցնե՞ր, թե՞ ինսուլինային թերապիա, ինչը կախված է հիպերգլիկեմիայի աստիճանից և կլինիկական իրավիճակից։

Սկզբնական մոտեցումը ներառում է սննդային կարգավորումներ՝ հիմնականում ածխաջրերի սահմանափակում, ինչպես նաև գլիկեմիան բարձրացնող դեղամիջոցների վերանայում։ Օնկոլոգիական հիվանդների մոտ, հատկապես քաշի կորստի կամ անորեքսիայի առկայության դեպքում, սննդակարգի խիստ սահմանափակումները հաճախ նպատակա-

հարմար չեն և պահանջում են անհատականացված սննդային խորհրդատվություն [13]։

Թեթև արտահայտված հիպերգլիկեմիայի դեպքում, հատկապես նախկինում շաքարային դիաբետ չունեցած հիվանդների շրջանում, բուժման հիմքը կարող են կազմել կենսակերպի փոփոխությունները և որոշ դեպքերում օրալ հակահիպերգլիկեմիկ դեղամիջոցները։ Այնուամենայնիվ, միջին և ծանր հիպերգլիկեմիայի դեպքում նախընտրելի բուժական մոտեցումն ինսուլինային թերապիան է [15]։

Օրալ հակահիպերգլիկեմիկ դեղամիջոցների շարքում առանձնահատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում մեթֆորմինը։ Բացի գլիկեմիայի վերահսկման բարելավումից, վերջին տարիներին ուսումնասիրություններ են իրականացվում մեթֆորմինի հնարավոր հակաուռուցքային ազդեցությունների վերաբերյալ։ Նախակլինիկական և որոշ կլինիկական տվյալներ վկայում են, որ մեթֆորմինը կարող է ազդել ուռուցքային բջիջների նյութափոխանակության, բջջային պրոլիֆերացիայի և ուռուցքային աճի վրա, ինչով պայմանավորված է դրա նկատմամբ հետաքրքրության աճը օնկոլոգիական պրակտիկայում։ Այնուամենայնիվ, առկա տվյալները դեռևս բավարար չեն՝ մեթֆորմինը որպես հակաուռուցքային դեղամիջոց դիտարկելու համար, և դրա հնարավոր օգուտը շարունակում է ուսումնասիրվել։ Հետևաբար՝ օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի բուժման ժամանակ մեթֆորմինի ընտրությունը ներկայումս պետք է հիմնվի առաջին հերթին դրա հակահիպերգլիկեմիկ արդյունավետության և անվտանգության վրա, մինչդեռ հնարավոր հակաուռուցքային ազդեցությունները կարող են դիտարկվել որպես լրացուցիչ հեռանկարային առավելություն [18]։

Մեթֆորմինից բացի, գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի բուժման մեջ հետաքրքրություն են ներկայացնում նաև DPP-4 ինհիբիտորները։ Հաշվի առնելով, որ գլյուկոկորտիկոիդներով պայմանավորված հիպերգլիկեմիան հաճախ բնութագրվում է նորմալ կամ գրեթե նորմալ քաղցած գլիկեմիայով և առավել արտահայտված հետճաշյա հիպերգլիկեմիայով, DPP-4 ինհիբիտորները կարող են արդյունավետ բուժական տարբերակ լինել ընտրված հիվանդների շրջանում։ Այս դեղամիջոցները կանխում են ինկրետինային հորմոնների քայքայումը, նպաստում գլյուկոզա-կախյալ ինսուլինի սեկրեցիային, նվազեցնում գլյուկագոնի արտադրությունը և բարելավում գլիկեմիայի վերահսկումը հիպոգլիկեմիայի ցածր ռիսկով։ Որոշ հետազոտություններ նաև ենթադրում են, որ DPP-4 ինհիբիտորները կարող են նպաստել β-բջիջների ֆունկցիայի պահպանմանը։ Թեև միջին և ծանր արտահայտված հիպերգլիկեմիայի դեպքում

ինսուլինային թերապիան շարունակում է մնալ նախընտրելի մոտեցումը, DPP-4 ինհիբիտորները կարող են դիտարկվել որպես լրացուցիչ կամ այլընտրանքային տարբերակ թեթև դեպքերում՝ հատկապես արտահայտված հետճաշյա հիպերգլիկեմիայի առկայության դեպքում [17]։

Մյուս օրալ հակահիպերգլիկեմիկ դեղամիջոցների դերը գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի բուժման մեջ ներկայումս սահմանափակ է՝ պայմանավորված ինչպես արդյունավետության վերաբերյալ ապացույցների սակավությամբ, այնպես էլ անվտանգության և կիրառման առանձնահատկություններով [15]։

Ծանր հիպերգլիկեմիայի կամ անկայուն կլինիկական վիճակի դեպքում ստացիոնար պայմաններում կարող է կիրառվել ինսուլինի ներերակային ինֆուզիա՝ նպատակային գլիկեմիայի պահպանմամբ և ինտենսիվ մոնիթորինգով։

Ենթամաշկային ինսուլինային թերապիան ներառում է բազալ, պրանդիալ և լրացուցիչ ինսուլիններ։ Միջին տևողությամբ գլյուկոկորտիկոիդների կիրառման դեպքում հաճախ օգտագործվում է NPH ինսուլինը՝ նշանակված առավոտյան գլյուկոկորտիկոիդների հետ միասին, քանի որ դրա պիկային ազդեցությունը համընկնում է ստերոիդներով պայմանավորված գլիկեմիայի բարձրացման ժամանակահատվածի հետ։

Երկարատև կամ բազմակի դոզավորմամբ գլյուկոկորտիկոիդների դեպքում կարող է պահանջվել երկարատև ազդեցության բազալ ինսուլինների կիրառում՝ քաղցած գլիկեմիայի վերահսկման նպատակով։ Բարձր դեղաչափի դեպքում հաճախ անհրաժեշտ է նաև պրանդիալ և լրացուցիչ ինսուլինի դեղաչափի բարձրացում՝ երբեմն մինչև 40–60% կամ ավելի՝ կախված գլիկեմիկ պատասխաններից [1, 14]։

Ընդհանուր առմամբ գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի արդյունավետ կառավարումը պահանջում է անհատականացված մոտեցում՝ հիմնված գլյուկոկորտիկոիդի դեղաչափի, հիվանդի կլինիկական վիճակի և շարունակական, նպատակային գլիկեմիկ մոնիթորինգի վրա։

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի կառավարման գործնական ալգորիթմ

Գլյուկոկորտիկոիդային բուժում սկսելուց առաջ անհրաժեշտ է նախապես գնահատել հիվանդի գլիկեմիայի կարգավիճակը՝ որոշելով արյան մեջ քաղցած գլյուկոզայի և HbA1c-ի մակարդակները։ Այս գնահատումը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու նախկինում չախտորոշված գլիկեմիայի խանգարումները, գնահատելու գլյուկոկորտիկոիդ-ասո-

ցացված հիպերգլիկեմիայի զարգացման հավանականությունը և ձևավորելու հետագա մոնիթորինգի անհատականացված մոտեցում: Օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում գլիկեմիայի ակտիվ վերահսկումն անհրաժեշտ է իրականացնել բոլոր հիվանդների շրջանում, հատկապես բարձր ռիսկի խմբերում [2,4]:

Գլյուկոկորտիկոիդային բուժման առաջին օրերին գլիկեմիայի հսկողության հաճախականությունը պետք է որոշվի ըստ հիվանդի ռիսկի, նախնական գլիկեմիայի ցուցանիշների և կիրառվող գլյուկոկորտիկոիդային սխեմայի: Օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում անհրաժեշտ է իրականացնել կանոնավոր մոնիթորինգ՝ ներառելով ոչ միայն քաղցած, այլև հետճաշյա գլյուկոզայի գնահատում, իսկ բարձր ռիսկի հիվանդների դեպքում՝ առավել ինտենսիվ վերահսկում [2, 4]:

Գլյուկոկորտիկոիդային թերապիայի ընթացքում հայտնաբերված գլյուկոզայի բարձրացման դեպքում անհրաժեշտ է գնահատել գլիկեմիայի մակարդակը, փոփոխությունների դինամիկան, կիրառվող գլյուկոկորտիկոիդի տեսակը և դեղաչափը, ինչպես նաև հիվանդի ընդհանուր կլինիկական վիճակը: Թեթև արտահայտված և կայուն հիպերգլիկեմիայի դեպքում բուժման սկզբնական քայլերը ներառում են սննդային կարգավորումներ, ֆիզիկական ակտիվության հնարավորության գնահատում և հիպերգլիկեմիային նպաստող գործոնների վերանայում: Անհրաժեշտության դեպքում կարող են կիրառվել օրալ հակահիպերգլիկեմիկ դեղամիջոցներ՝ հաշվի առնելով դրանց արդյունավետությունն ու անվտանգության առանձնահատկությունները տվյալ հիվանդի դեպքում [14, 15]:

Արտահայտված հիպերգլիկեմիայի, գլիկեմիայի արագ վատթարացման կամ հիվանդի ընդհանուր վիճակի անկայունության դեպքում նախընտրելի բուժական մոտեցումը ինսուլինային թերապիան է: Ինսուլինային սխեմայի ընտրությունը պետք է համապատասխանեցվի կիրառվող գլյուկոկորտիկոիդի ազդեցության տևողությանը և գլիկեմիայի օրական փոփոխությունների առանձնահատկություններին: Միջին ազդեցության տևողությամբ գլյուկոկորտիկոիդների դեպքում կարող է կիրառվել NPH ինսուլին, մինչդեռ երկարատև կամ բազմակի դոզավորմամբ գլյուկոկորտիկոիդների դեպքում հաճախ անհրաժեշտ է երկարատև ազդեցության բազալ ինսուլինների կիրառումը՝ անհրաժեշտության դեպքում պրանդիալ ինսուլինի հավելմամբ [1, 14]:

Գլյուկոկորտիկոիդի դեղաչափի փոփոխման, բուժման ավարտի կամ հիվանդի կլինիկական վիճակի փոփոխության դեպքում անհրաժեշտ է վերագնահատել գլիկեմիկ ցուցանիշները և համապատասխանաբար

ճշգրտել հակահիպերգլիկեմիկ բուժումը՝ հիպոգլիկեմիայի և բուժման հետ կապված այլ բարդությունների կանխարգելման նպատակով [1]։

Եզրակացություն

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիան գլյուկոկորտիկոիդային թերապիայի հաճախ հանդիպող և կլինիկորեն նշանակալի բարդություն է, որը հատկապես կարևոր է օնկոլոգիական հիվանդների շրջանում գլյուկոկորտիկոիդների լայն կիրառման պայմաններում։ Այս վիճակը հաճախ մնում է թերախտորոշված, ինչը կարող է նպաստել նյութափոխանակային բարդությունների զարգացմանը և բացասաբար անդրադառնալ հակաուռուցքային բուժման ընթացքի ու արդյունավետության վրա։

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի զարգացումը պայմանավորված է հիվանդի անհատական ռիսկի գործոնների, կիրառվող գլյուկոկորտիկոիդի առանձնահատկությունների և օնկոլոգիական հիվանդության կլինիկական բնութագրերի համակցված ազդեցությամբ։ Ուստի գլյուկոկորտիկոիդային բուժում ստացող բոլոր հիվանդների շրջանում անհրաժեշտ է նախնական ռիսկի գնահատում, նպատակային գլիկեմիայի մոնիթորինգ և բուժման անհատականացում՝ ներառյալ հակահիպերգլիկեմիկ թերապիայի պարբերական վերագնահատումը՝ գլյուկոկորտիկոիդների դեղաչափի կամ բուժման ռեժիմի փոփոխություններին համապատասխան։

Գլյուկոկորտիկոիդ-ասոցացված հիպերգլիկեմիայի արդյունավետ կանխարգելումն ու կառավարումը պահանջում են բազմամասնագիտական համագործակցություն և ապացույցների վրա հիմնված, անհատականացված մոտեցում։ Վաղ ախտորոշումը, համակարգված մոնիթորինգը և ժամանակին իրականացվող բուժական միջամտությունները կարող են բարելավել գլիկեմիայի վերահսկումը, նվազեցնել բարդությունների հաճախականությունը և նպաստել օնկոլոգիական բուժման առավել անվտանգ ու արդյունավետ իրականացմանը։

Ընդունված է 02.07.26

Ведение глюкокортикоид-ассоциированной гипергликемии у онкологических пациентов

С.А. Магакян

Глюкокортикоиды широко применяются в онкологической практике в составе химиотерапии и поддерживающей терапии, однако их использование может приводить к развитию глюкокортикоид-ассоциированной гипергликемии, способной ухудшать результаты противоопухолевого лечения.

Целью настоящего литературного обзора явилось изучение распространенности, факторов риска, возможностей ранней диагностики и современных подходов к лечению данного осложнения у онкологических пациентов без ранее диагностированного сахарного диабета. Анализ публикаций, представленных в базе данных PubMed/MEDLINE, показал, что глюкокортикоид-ассоциированная гипергликемия является частым, но нередко недиагностированным осложнением. Основными факторами риска являются пожилой возраст, повышенный индекс массы тела, высокий уровень HbA1c, исходные нарушения углеводного обмена и интенсивная глюкокортикоидная терапия.

Для своевременного выявления гипергликемии необходимо оценивать не только уровень глюкозы натощак, но и постпрандиальную гликемию. Лечение включает коррекцию образа жизни, применение пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии с учетом фармакокинетических особенностей глюкокортикоидов. Раннее выявление и индивидуализированное ведение пациентов позволяют улучшить контроль гликемии, снизить риск осложнений и повысить безопасность противоопухолевого лечения.

Management of Glucocorticoid-Associated Hyperglycemia in Oncology Patients

S.A. Maghakyan

Glucocorticoids are widely used in oncology as components of chemotherapy regimens and supportive care; however, their use may lead to the development of glucocorticoid-associated hyperglycemia, which can adversely affect the outcomes of anticancer treatment.

This literature review aimed to summarize the prevalence, risk factors, early diagnostic strategies, and current management approaches for glucocorticoid-associated hyperglycemia in oncology patients without previously diagnosed diabetes mellitus. A literature search was conducted using the PubMed/MEDLINE database and included systematic reviews, meta-analyses, clinical practice guidelines, and observational studies. The available evidence indicates that glucocorticoid-associated hyperglycemia is a common but frequently underrecognized complication. Major risk factors include older age, increased body mass index, elevated HbA1c, pre-existing abnormalities of glucose metabolism, and intensive glucocorticoid therapy.

Early detection requires assessment of both fasting and postprandial blood glucose levels. Management includes lifestyle modification, oral antihyperglycemic agents, and insulin therapy tailored to the pharmacokinetic properties of the administered glucocorticoids. Early recognition and individualized patient management may improve glycemic control, reduce the risk of complications, and enhance the safety of anticancer treatment.

Գրականություն

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes care in the hospital: standards of care in diabetes—2026. Diabetes Care, 2026;49(Suppl 1):S339-S355. https://doi.org/10.2337/dc26-S016
2. *Barker HL., Morrison D., Llano A., Sainsbury CAR., Jones GC.* Practical guide to glucocorticoid-induced hyperglycaemia and diabetes. Diabetes Ther., 2023;14(5):937-945. https://doi.org/10.1007/s13300-023-01393-6
3. *Cho JH., Suh S.* Glucocorticoid-induced hyperglycemia: a neglected problem. Endocrinol Metab (Seoul), 2024;39(2):222-238.
4. *Descours M, Rigalleau V.* Glucocorticoid-induced hyperglycemia and diabetes: practical points. Ann Endocrinol (Paris), 2023;84(3):353-356. https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.03.011
5. *Duan W., Shen X., Lei J., Xu Q., Yu Y., Li R., Wu E., Ma Q.* Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. Biomed Res Int., 2014;2014:461917. doi: 10.1155/2014/461917. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24864247; PMCID: PMC4016871.
6. *Harris D., Barts A., Connors J. et al.* Glucocorticoid-induced hyperglycemia is prevalent and unpredictable for patients undergoing cancer therapy: an observational cohort study. Curr Oncol., 2013;20:532-538. https://doi.org/10.3747/co.20.1499
7. *Joharatnam-Hogan N., Chambers P., Dhatariya K., Board R.,* Joint British Diabetes Society for Inpatient Care (JBDS), UK Chemotherapy Board (UKCB). A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer. Diabet Med., 2022;39(1):e14636. https://doi.org/10.1111/dme.14636
8. *Kwon S., Hermayer KL., Hermayer K.* Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Am J Med Sci., 2013;345(4):274-277. https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01
9. *Lee SY., Kurita N., Yokoyama Y. et al.* Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. Support Care Cancer, 2014;22(5):1385-1390. https://doi.org/10.1007/s00520-013-2097-8
10. *Li JX., Cummins CL.*. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. Nat Rev Endocrinol., 2022 Sep;18(9):540-557. doi: 10.1038/s41574-022-00683-6. Epub 2022 May 18. PMID: 35585199; PMCID: PMC9116713.
11. *Liu XX., Zhu XM., Miao Q., Ye HY., Zhang ZY., Li YM.* Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. Ann Nutr Metab., 2014;65(4):324-332. https://doi.org/10.1159/000365892

12. *Morikawa LL., Nery M., Toyoshima MTK.* Glucocorticoid-induced hyperglycemia in patients with cancer: mechanisms, clinical implications, and management strategies. Endocr Pract., 2026;32(6):990-1000. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2026.01.024
13. *Oyer DS., Shah A., Bettenhausen S.* How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. J Support Oncol., 2006;4(9):479-483.
14. *Shah P., Kalra S., Yadav Y. et al.* Management of glucocorticoid-induced hyperglycemia. Diabetes Metab Syndr Obes., 2022;15:1577-1588. https://doi.org/10.2147/DMSO.S330253
15. *Tamez-Pérez HE., Quintanilla-Flores DL., Rodríguez-Gutiérrez R. et al.* Steroid hyperglycemia: prevalence, early detection and therapeutic recommendations: a narrative review. World J Diabetes., 2015;6(8):1073-1081. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i8.1073
16. *Wright J., Nielsen T., Burns S. et al.* Management of glucocorticoid-induced hyperglycemia in cancer patients: a feasibility study. Clin Nurs Res., 2025;34(1):3-11. https://doi.org/10.1177/10547738241291272
17. *Yanai H., Masui Y., Yoshikawa R., Kunimatsu J., Kaneko H.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. World J Diabetes, 2010;1(3):99-100. https://doi.org/10.4239/wjd.v1.i3.99
18. *Zhu L., Yang K., Ren Z., Yin D., Zhou Y.* Metformin as anticancer agent and adjuvant in cancer combination therapy: current progress and future prospect. Transl Oncol., 2024;44:101945. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.101945