



ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: РИСКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Л.Ю.Моргунов

Медицинский институт РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Терапия сахарного диабета у пожилых пациентов представляет собой сложную задачу, обусловленную их гетерогенной популяцией, высоким риском гипогликемических состояний, развития жизнеопасных аритмий и сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, наличием большого количества коморбидных заболеваний. Число пожилых пациентов в мире растет быстрыми темпами, тем не менее, алгоритма их лечения пока не разработано и предпочтение отдается индивидуальному подходу к терапии нарушений углеводного обмена. Не определены терапевтические цели у пожилых пациентов в зависимости от их клинических и функциональных особенностей, рекомендованный уровень гликированного гемоглобина варьирует в широком диапазоне — от 7 до 9%. Приоритетной остается задача профилактики гипогликемий, способных привести к фатальным последствиям. Требования к применению пероральных сахароснижающих препаратов у пожилых пациентов с сахарным диабетом сводятся также к отсутствию нефро-, гепато- и кардиотоксичности, а также отсутствию у них взаимодействия с другими препаратами и удобству применения. Таким условиям отвечает инкретиновая терапия, представленная агонистами глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторами дипептидилпептидазы-4. Возможно также применение инсулинов ультрадлительного действия. Нежелательно применение у пожилых пациентов препаратов сульфонилмочевины и интенсивной инсулинотерапии. При отсутствии противопоказаний допустимо использование метформина и пиоглиитазона, с большой осторожностью рекомендуется применение ингибиторов SGLT-2. Лечение любыми лекарственными сахароснижающими препаратами возможно у пожилых пациентов, ведущих активный образ жизни и способных к самоконтролю углеводного обмена, но у больных с низкой социальной адаптацией желательно ограничиться инкретиновой терапией.

Ключевые слова:

сахарный диабет, лечение, пожилые, гипогликемия, терапевтические цели, инкретины

Оформление ссылки для цитирования статьи

Моргунов Л.Ю. Терапия сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов: риски и перспективы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(4): 110-124. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-12

Для корреспонденции

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН
Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: morgunov.l.y@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Статья поступила 02.10.2017 г., принята к печати 30.11.2017 г.



THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN ELDERLY PATIENTS: RISKS AND PROSPECTS

L.Yu.Morgunov

Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University, 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Diabetes therapy in elderly patients is a complex task due to their heterogeneous population, high risk of hypoglycemic conditions, the development of life-threatening arrhythmias and cardiovascular diseases, dementia, and the presence of a large number of comorbid diseases. The number of elderly patients in the world is growing rapidly, however, the algorithm for the treatment of elderly patients has not yet been developed and preference is given to an individual approach to the therapy of violations of carbohydrate metabolism. There are no therapeutic goals in elderly patients depending on their clinical and functional characteristics, the recommended level of glycated hemoglobin varies in a wide range from 7 to 9%. Priority is the problem of preventing hypoglycemia, which can lead to fatal consequences. The requirements for the use of oral hypoglycemic drugs in elderly patients with diabetes mellitus are also reduced to the absence of nephro-, hepato- and cardiotoxicity, as well as their lack of interaction with other drugs and ease of use. Such conditions are answered by incretin therapy represented by agonists of glucagon-like peptide-1 and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4. It is also possible to use ultra-long-acting insulin. It is undesirable to use sulfonylureas and intensive insulin therapy in elderly patients. In the absence of contraindications, the use of metformin and pioglitazone is permissible, with the caution the use of SGLT-2 inhibitors is recommended. Treatment with any medicinal hypoglycemic drugs is possible in elderly patients who lead an active lifestyle and are capable of self-monitoring of carbohydrate metabolism, but in patients with low social adaptation it is desirable to limit the incretin therapy.

Keywords:

diabetes mellitus, treatment, elderly, hypoglycemia, therapeutic goals, incretins

For citation

Morgunov L.Yu. Therapy of type 2 diabetes mellitus in elderly patients: risks and prospects. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(4): 110-124. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-12

For correspondence

Leonid Yu. Morgunov, MD, professor of the Department of hospital therapy with a course in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University
Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow, 117198, Russia. E-mail: morgunov.ly@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. The author states that the study was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be interpreted as a potential conflict of interest.

The article was received 02.10.2017, accepted for publication 30.11.2017

С увеличением продолжительности жизни населения происходит рост числа пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). СД2 составляет 90–95% случаев СД у взрослых, и старение вызывает заметное распространение пандемии этого заболевания у пожилых больных.

Особенностями СД2 у лиц пожилого возраста являются бессимптомное течение, сочетанная полиорганный патология, социальная изоляция, низкие материальные возможности, нарушение когнитивных функций. Цели лечения пожилых больных СД2 зависят от средней ожидаемой продолжительности жизни больного, состояния сердечно-сосудистой системы, риска развития гипогликемических состояний, сохранности когнитивных функций, общего соматического статуса, способности проводить регулярный самоконтроль гликемии. Стратегия лечения и цели должны быть индивидуализированы с учетом наличия у пациента сопутствующих заболеваний, фармакокинетики лекарственных средств и их фармакодинамических свойств [1].

Лечение СД2 у пожилых людей представляет собой серьезную проблему с точки зрения клинического подхода. Тем не менее, научных доказательств для создания алгоритма сахароснижающей терапии СД у них недостаточно. Учитывая разнородность популяции пожилого населения, которая включает в себя пациентов с крайне разнообразными функциональными и познавательными способностями, сопутствующими заболеваниями, продолжительностью жизни, важно обеспечить комплексную оценку с биопсихосоциальной точки зрения с целью устранения сосудистых факторов риска и устанавливать индивидуальные показатели гликемического контроля. Терапевтическая стратегия для пожилых пациентов с СД2 должна быть индивидуализирована и согласована с пациентом в соответствии с поставленной целью, а улучшение качества жизни, обеспечение безопасности пациентов и избежание негативных последствий сахароснижающей терапии должны быть приоритетными. Учитывая повышенную чувствительность пожилых людей к тяжелой гипогликемии и ее последствиям, коррекция углеводного обмена у них должна свести к минимуму риск ее возникновения [2].

Углубленный поиск литературы, проведенный R. E. Pratley и соавт. (2014) с целью выявления доказательной базы из рандомизированных, контролируемых и эпидемиологических исследований, а также рекомендаций, полученных из экспертных заключений, показал, что пожилые пациенты представляют весьма гетерогенную популяцию среди больных с СД вследствие имеющихся значимых сопутствующих заболеваний. У пожилых пациентов

чаще наблюдаются эпизоды гипогликемии, способствующие повышению заболеваемости и снижению качества жизни, а также во многих случаях ограничивающие лечение. При определении гликемических целей и выборе антигипергликемического препарата для пациентов пожилого возраста необходимо учитывать длительность СД, сопутствующие заболевания, продолжительность жизни, функциональное состояние, полипрагмазию, возрастные фармакокинетические и фармакодинамические трансформации, неблагоприятные лекарственные реакции, а также стоимость лекарственных препаратов. В настоящее время ограниченные рекомендации по лечению у пожилых пациентов СД2 основаны на мнении экспертов в связи с отсутствием доказательств из рандомизированных контролируемых исследований, что подчеркивает важность индивидуализации фармакологической терапии у этих больных с акцентом на соотношение риск/польза [3].

В современном мире стремительно растет число людей, достигающих возраста 80 лет или старше, у которых наблюдается значительное увеличение распространенности СД2. К сожалению, у людей, проживших 80 лет, часто регистрируются многочисленные сопутствующие заболевания, которые делают все варианты лечения СД сложной задачей с учетом относительной неспособности пожилых пациентов переносить неблагоприятные эффекты лекарств и тяжелую гипогликемию. Важно напомнить, что 80-летние пациенты имеют большую распространенность когнитивных нарушений, инвалидности, почечной и печеночной дисфункции, остеопороза по сравнению с менее пожилыми субъектами. Обзор, представленный A. M. Abbatecola (2015), постулирует необходимость умеренного гликемического контроля (уровни HbA_{1c} с 7–8%) у пациентов пожилого возраста в целях поддержания баланса между терапией сопутствующих заболеваний и качеством жизни [4].

Вследствие возникновения кардиальной автономной нейропатии у пожилых пациентов нередко остается развитие ортостатической гипотензии. Для изучения ее частоты было проведено перекрестное исследование 350 больных в возрасте свыше 60 лет, которые получали лечение в поликлиническом отделении гериатрической клиники в период с января по март 2016 г. Ортостатическая гипотензия определялась как снижение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и/или диастолического давления на 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после изменения положения из положения лежа в положение стоя. Доля пожилых пациентов с ортостатической гипотензией составила 27,4%. Медиана уровней HbA_{1c} была выше у пациентов без

ортостатической гипотензии (7,6% против 7,1%; $p < 0,05$), отмечалась достоверная взаимосвязь между уровнями HbA_{1c} на 7,35% и развитием ортостатической гипотензии (относительный риск (ОР) 1,987, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–3,2) [5].

Гипогликемия и терапевтические цели у пожилых пациентов с СД2

При управлении СД2 у пожилых людей важно свести к минимуму риск развития гипогликемии, которая вызывает высокий риск осложнений и смертности у пожилых пациентов с СД [6]. Гипогликемии у пожилых людей независимо связаны с повышенным риском падений и переломов, а также острых сердечно-сосудистых событий, которые неблагоприятно сказываются на качестве жизни в еще большей степени, чем хронические осложнения СД [7]. Тяжелые гипогликемии могут увеличить риск развития деменции у пациентов с СД2 [8], и, наоборот, наличие гериатрических синдромов может способствовать увеличению риска гипогликемии и ее осложнений у пожилых пациентов [9].

Гипогликемия является распространенным и потенциально опасным для жизни неблагоприятным эффектом лечения СД. Ее типичными сердечно-сосудистыми осложнениями являются стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и аритмии, такие как фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая тахикардия и сердечная недостаточность. Пожилые пациенты с мультиморбидной патологией, полипрагмазией и/или кардиальной автономной нейропатией представляют группу с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с гипогликемией. Цели гликемического контроля должны быть адаптированы к риску гипогликемии с приоритетом устойчивого гомеостаза глюкозы без резких колебаний. У пожилых пациентов с СД риск развития ФП составляет $>20\%$. При уровне глюкозы в крови <3 ммоль/л более 30 мин удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия ассоциируются с повышенным риском фибрилляции желудочков и внезапной смерти, а желудочковые аритмии и ФП значительно увеличивают смертность у пациентов с сердечной недостаточностью. Быстрые колебания уровня гликемии со средней амплитудой (MAGE) >5 ммоль/л способствуют уязвимости электрической стабильности сердца, особенно у пациентов с предшествующей ишемической болезнью сердца и вегетативной нейропатией. Метформин, акарбоза, ингибиторы SGLT2, иДДП-4 и аГПП-1 обладают более низким риском гипогликемии, чем сульфонилмочевина (СМ) и инсулин. Ранняя терапия базальным инсулином у пациентов, недостаточно контролируемых метформином,

также эффективна, безопасна и удобна, но в любом случае цели контроля глюкозы и HbA_{1c} должны быть индивидуализированы, а выбор препаратов скорректирован с учетом данного риска [10].

Пожилые люди, страдающие СД, имеют более высокий риск развития гипогликемии в связи с искаженной физиологической адаптивной реакцией на низкий уровень глюкозы. У таких пациентов отмечается утрата когнитивных функций, которая мешает быстрому распознаванию и, соответственно, началу коррекции гипогликемии. У них отмечается повышенный риск падений, ассоциированных с переломами, судорог и обострения хронических заболеваний, таких как когнитивная дисфункция и кардиоваскулярные события, ведущие, в том числе, к летальному исходу [11].

Опасность развития гипогликемии остается ключевым препятствием для контроля СД у пациентов пожилого возраста. Многочисленные исследования указывают на прямую корреляцию между частотой гипогликемии и нарушением когнитивной функции, которая может препятствовать способности к самообслуживанию, необходимой для управления СД. Исследование 563 пожилых людей показало, что познавательная функция в значительной степени ассоциируется с уровнем HbA_{1c} . Увеличение показателя исполнительной функции на одну единицу напрямую коррелирует со снижением уровня HbA_{1c} ($p = 0,02$) [12]. Изучение влияния лечения СД на когнитивные функции у 3421 пациента пожилого возраста без деменции показало их значительно более низкую производительность во многих областях функций познания по сравнению с пациентами без СД; у больных СД отмечался более низкий общий суммарный балл для сводного показателя когнитивной функции ($p = 0,01$) [13].

Наблюдательное исследование, проведенное в Нидерландах, сравнивало долю пациентов с СД2, которые достигают целевых показателей HbA_{1c} , систолического АД и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) исходя из двух различных подходов. Из 890 пациентов (54,7% мужчин, средний возраст 62,7 года) 31,8% имели хороший метаболический контроль в соответствии с индивидуализированным подходом и 24,8% — в соответствии с подходом «один размер подходит всем» (так называемый «Голландский подход»). Для конкретных подгрупп персонализация лечения привела к увеличению на 5,2%, 27,3% и 45,6% количества пациентов, достигших целевых уровней ЛПНП, HbA_{1c} и систолического АД соответственно. Четко определенный и относительно простой индивидуальный подход привел к увеличению доли пациентов с СД2 с хорошим кардиометаболическим контролем, который

представляется особенно полезным для пациентов в возрасте свыше 70 лет [14].

За последние несколько лет различные международные организации предложили ряд рекомендаций по определению целей терапии (основанных, как правило, на уровне HbA_{1c}) у пациентов с СД2 и постулировали необходимость индивидуализировать эти цели у пожилых пациентов [15]. Хотя рекомендации различаются по жесткости их требований и концептуальных основ, существует общее мнение, что потенциальные выгоды от достижения гликемического контроля для отдельного человека должны быть сбалансированы с риском гипогликемии, учетом клинических и функциональных характеристик пациента.

Современные рекомендации по лечению СД у пожилых пациентов, разработанные Американской диабетической ассоциацией (АДА), рассматривают вопрос избегания гипогликемии как имеющий преобладающее значение в установлении терапевтических целей у пожилых людей. Такие пациенты, имеющие значительную продолжительность жизни, высокую жизненную активность и хорошие когнитивные функции, могут стремиться и достигать целей, определенных для молодых пациентов с СД (например, целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$), но представляется разумным установить менее интенсивный гликемический контроль (например, $HbA_{1c} < 8\%$) для пожилых при наличии у них хронических осложнений СД, неизлечимых сопутствующих заболеваний или существенной когнитивной или функциональной недостаточности [16].

В 2012 г. конференция по выработке Консенсуса лечения у пожилых людей с СД, созданная АДА, поставила задачу — решить целый ряд вопросов, представляющихся уникальными для лечения СД у пожилых людей. У таких пациентов, имеющих несколько сосуществующих хронических заболеваний и продолжительность жизни > 10 лет, было рекомендовано иметь целевые значения $HbA_{1c} < 7,5\%$. Для ослабленных пожилых больных, у которых средняя продолжительность жизни составляет < 5 лет, и пациентов, у которых риски жесткого гликемического контроля перевешивают выгоды, разумный уровень HbA_{1c} представлялся в диапазоне менее $8,5\%$. Эти новые принципы признали клиническую и функциональную гетерогенность данной популяции пациентов и заменили более строгие правила контроля СД2 у пожилых людей, опубликованные в 2003 г. Американским гериатрическим обществом [17]. Осуществление руководящих принципов у немощных пожилых пациентов с СД в конечном счете привело к резкому повышению гликемического контроля и снижению частоты

гипогликемии. Тем не менее, риск гипогликемии, связанный с госпитализацией в отделение неотложной помощи, возрос более чем в 2 раза на ранней стадии внедрения рекомендаций [18].

Руководство Департамента по делам ветеранов Минобороны США предлагает подход к стратификации риска, основанный на физиологическом возрасте пациента или наличии и выраженности у него микрососудистых осложнений и сопутствующих заболеваний. Эти принципы предполагают следующие цели: уровень $HbA_{1c} < 7\%$ для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет без серьезных сопутствующих заболеваний и отсутствием тяжелых микрососудистых осложнений; показатель $HbA_{1c} < 8\%$ для больных с продолжительностью жизни 5–10 лет и умеренной коморбидностью, если микрососудистые осложнения отсутствуют; показатель $HbA_{1c} 8–9\%$ при ожидаемой продолжительности жизни < 5 лет и наличии тяжелых микрососудистых осложнений [19].

F. Ismail-Beigi и соавт. (2011), опубликовав результаты клинических исследований, предложили индивидуальные гликемические цели у пожилых людей с СД2. Авторы пришли к выводу, что наиболее интенсивный гликемический контроль возможен у пациентов, имеющих высокую мотивацию, являющихся приверженцами строгого достижения целей и обладающих отличными возможностями самообслуживания и самоконтроля. Менее строгий уровень контроля гликемии ($HbA_{1c} \sim 8\%$) должен быть ориентирован на пациентов, которые не столь мотивированы и ассоциируются с ограниченным пониманием, плохими возможностями ухода за собой и слабой социальной поддержкой [20].

Международная ассоциация геронтологии и гериатрии, Рабочая группа Европейской ассоциации по изучению СД пожилых людей, а также Международная группа экспертов в области СД опубликовали рекомендации (2012) лечения СД у пожилых людей с четким акцентом на избежание гипогликемии. Хотя была предложена цель держать уровень HbA_{1c} в диапазоне 7,0–7,5%, окончательный результат должен зависеть от клинических проявлений заболевания. Для снижения риска развития гипогликемии ни один пациент не должен иметь уровень глюкозы в крови натощак менее 6,0 ммоль/л, а уровня гликемии ниже 5 ммоль/л следует строго избегать. Кроме того, сахароснижающая терапия не должна быть инициирована при уровне постпрандиальной гликемии ≥ 7 ммоль/л [21].

К. Major и соавт (2013) привели весомые доказательства пользы физических упражнений у пожилых людей, демонстрируя лучшую компенсацию заболевания у наиболее активных пациентов и рекомен-

дую пересмотреть терапевтические цели у пожилых больных СД, особенно с когнитивными нарушениями или деменцией, где значение от 8 до 9% для HbA_{1c} представляется неплохим компромиссом [22].

Лечение СД2 у пожилых пациентов

Поскольку население в целом во всем мире стареет, эффективное и безопасное лечение пожилых больных СД2 представляется все более важным в клинической практике. У этих пациентов до начала сахароснижающей терапии должны тщательно оцениваться функциональные, психические и гериатрические расстройства с последующим регулярным контролем в дальнейшем [23].

Относительная скудность материалов о фармакотерапии СД2 у пожилых людей вызывает необходимость выработки клинических рекомендаций по их лечению, так как большинство руководств не включают в себя конкретных инструкций о приоритетах коррекции у них углеводного обмена [24].

Наличие множества сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов и опасность интенсивной терапии СД нередко перевешивают ожидаемые выгоды. Ретроспективное исследование S. Deletre (2016) 257 больных СД, госпитализированных в гериатрическую клинику, показало у них крайне высокую частоту полипрагмазии и свидетельствует о необходимости пересмотреть практику в отношении определения индивидуальных целей лечения [25].

Поиск публикаций в базе PubMed с 1947 по 2013 гг. с использованием ключевых слов «гериатрия», «пожилой возраст», «СД2», включающий оригинальные исследования, клинические обзоры и рекомендации, показал, что существует ряд предложений по достижению гликемических целей у большинства пожилых людей с СД2 без коморбидной патологии, однако необходимы менее жесткие принципы, например у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни и эпизодами тяжелой гипогликемии [26].

Большинство пожилых людей с СД2 с множественной коморбидной патологией имеют серьезные функциональные ограничения. Полипрагмазия у таких пациентов — явление частое и опасное. В частности, при проведении сахароснижающей терапии должны быть тщательно взвешены риски, ассоциированные с гипогликемией и наличием коморбидных заболеваний. У таких пациентов метформин и глиптины являются препаратами первой линии; лечение агонистами глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) и аналогами инсулина также может расширить спектр терапии [27].

Требования к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП) у пожилых больных СД2: минимальный риск гипогликемии, отсутствие неф-

ро-, гепато- и кардиотоксичности; отсутствие взаимодействия с другими препаратами, удобство применения. Метформин не имеет ограничений по возрасту при условии его применения с учетом противопоказаний (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м², сердечная недостаточность III–IV, острый коронарный синдром (ОКС)). Предпочтение имеют препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (идПП-4) как наиболее безопасные в отношении развития гипогликемии и возможности применения при любой стадии ХБП. Препараты СМ пожилым больным следует назначать с осторожностью из-за увеличения риска гипогликемии по мере старения; прием СМ начинают с доз, в половину меньших, чем в более молодом возрасте; глибенкламид не рекомендован лицам старше 60 лет (рекомендация ВОЗ, 2012). И *иSGLT2* применяются с осторожностью, их не следует применять с диуретиками вследствие опасности развития гиповолемии и ортостатической гипотонии. Тиазолидиндионы (ТЗД) пожилым пациентам не показаны [1].

P. Bramlage и соавт. (2012) изучали особенности лечения препаратами СМ у пожилых пациентов. В целом у 10,7% из них отмечались гипогликемии любой степени тяжести в течение 12 мес до включения в исследование, наблюдалась более высокая частота гипогликемии у пожилых людей после корректировки значений HbA_{1c}, гликемии натощак и постпрандиальной (OR 1,68; 95% ДИ 1,16–2,45). Это оказалось особенно значимо для эпизодов гипогликемии, протекающих бессимптомно (OR 1,74, 95% ДИ 1,05–2,89). В многофакторной модели развития инсульта/транзиторной ишемической атаки, наличия сердечной недостаточности, клинически значимой депрессии именно применение СМ было ассоциировано с эпизодами гипогликемии. У пациентов пожилого возраста отмечается повышенный риск развития гипогликемии даже при сопоставимом с молодыми пациентами гликемическом контроле. Авторы полагают, что бессимптомную гипогликемию не следует брать в расчет как не играющую значимой клинической роли, но подтверждающую дисбаланс вегетативной нервной системы [28].

Метформин представляет собой препарат первой линии сахароснижающей терапии, редко ассоциирующийся с развитием гипогликемии. Когда адекватный контроль глюкозы требует его сочетания с другими ПССП или альтернативной монотерапией, применение *идПП4*, *аГПП1*, *иSGLT2* или аналогов инсулина может оказаться предпочтительнее СМ или традиционных инсулинов [29].

Распространенность СД2 увеличивается с возрастом, достигая 30% у людей старше 75 лет. Приори-

тетом лечения является избегание гипогликемии, учитывая повышенный риск ее развития у таких больных. Это ситуация, в которой выгода интенсивного гликемического контроля практически отсутствует, таким образом, профилактика побочных эффектов лечения становится на первое место, и цели гликемического контроля должны быть менее строгими, чем в общей популяции (уровень HbA1c >7%), а сахароснижающие препараты должны обладать низким риском развития побочных эффектов и хорошей переносимостью. ИДПП-4 особенно подходят этой возрастной группе при использовании в комбинации с метформином или в качестве препарата первой линии, если метформин противопоказан [30].

Преимущества интенсивного гликемического контроля должны соотноситься с сопутствующими рисками. Пальму первенства в лечении СД у пожилых пациентов следует отдать ИДПП-4, агПП-1 и ингибиторам SGLT-2, которые эффективно понижают уровень HbA_{1c}, обладают низким риском гипогликемии и имеют нейтральный или отрицательный эффект на массу тела [31].

Существуют клинические аспекты, затрудняющие лечение СД у пожилых людей, имеющих когнитивные расстройства, инвалидность и различные гериатрические синдромы. У пожилых людей для достижения адекватного метаболического контроля требуется усиление уже существующей полипрагмазии, что ассоциируется с риском развития побочных эффектов, связанных с метаболизмом лекарственных препаратов при возрастных изменениях [32].

В настоящее время 42% населения США в возрасте 65 лет и старше страдают СД. Целью проведенного F. W. Germino (2011) обзора было обсуждение эффективности и переносимости у них терапии СД2. Проведен поиск в базах данных PubMed и EMBASE с 1977 по 2010 гг. с использованием ключевых слов «гериатрические пациенты», «пожилой возраст», «СД», названий ПССП, в который включались статьи с результатами клинических исследований, обзоров или мета-анализов. У исследуемых отмечалось снижение уровня HbA_{1c} в диапазоне от 0,6% до 2%, при этом наблюдались различные нежелательные явления (НЯ) для метформина, ТЗД, СМ, глинидов и агПП-1. Распространенность гипогликемии высока у секретогогов: СМ и глинидов (20% для глибенкламида или глипизиды, 16% для репаглинида). Лечение ТЗД ассоциировалось с повышенным риском развития сердечной недостаточности (скорректированное отношение = 1,60; 95% ДИ 1,21–2,10, $p < 0,001$) по сравнению с другими ПССП. Неблагоприятные желудочно-кишечные события чаще встречались при лечении метформином (38% больных). Лечение лираглутидом и эксенатидом ассоцииро-

валось со снижением массы тела ~3 кг и низким риском развития гипогликемии (4% у эксенатида в дозе 10 мкг; ~5% у лираглутида в дозировках 1,2 или 1,8 мг) [33].

Ретроспективное исследование, проведенное H. Fu и соавт. (2012), оценивало частоту применения четырех наиболее часто назначаемых ССП и их эффективность в течение 2 лет после инициации терапии. В США изучалось использование инсулина, СМ, агПП-1 и ИДПП-4 с акцентом внимания на пациентах с СД старше 65 лет, хотя более молодые также включались с целью сравнения. Критериям включения отвечали 77 440 пациентов. Средний исходный уровень HbA_{1c} для пациентов ≥65 лет составил: для лечения инсулином — 7,7%; $n = 3311$, СМ — 7,0%; $n = 5706$, агПП-1—7,1%; $n = 260$ и ИДПП — 7,1%; $n = 1096$. У пожилых пациентов отмечался хороший гликемический контроль при иницировании терапии по сравнению с более молодыми. Большей части пациентов пожилого возраста назначали СМ (56%) и инсулин (34%) по сравнению с агПП-1 (3,4%) и ДПП4 (12%), несмотря на связанный с этим риск развития гипогликемии. Пациенты, у которых иницировалось лечение инсулином и СМ, продемонстрировали более устойчивый гликемический контроль по сравнению с агПП-1 и ДПП4. Большинству пожилых пациентов с СД2 была начата терапия СМ и инсулином при относительно низких уровнях HbA_{1c}; эта практика не полностью согласуется с опубликованными рекомендациями [34].

Существует много факторов, осложняющих лечение СД у пожилых людей, в том числе когнитивные расстройства, инвалидность и гериатрические синдромы, такие как остеопороз, недержание мочи и боли. В представленном A. M. Abbatecola и соавт. (2008) обзоре обсуждались эффекты старения на метаболический контроль у пожилых пациентов с СД2 с акцентом внимания на современные методы лечения. В частности, отмечались эффективность и безопасность агПП-1 и ИДПП-4 в виде монотерапии или в комбинации с другими пероральными препаратами. Существуют убедительные доказательства того, что использование ИДПП-4 дает неоспоримые преимущества в лечении пожилых людей. Клинические данные свидетельствуют о том, что ИДПП-4 вилдаглиптин и ситаглиптин особенно подходят для ослабленных пожилых пациентов из-за хорошей переносимости препаратов, они не имеют желудочно-кишечных НЯ, наблюдаемых у метформина и ингибиторов альфа-глюкозидазы и обладают низким риском гипогликемии [35].

Исследования инкретиновой терапии позволяют предположить, что получающие ее пожилые пациенты могут достичь аналогичных терапевтических

целей, что и молодые, при этом сохраняется крайне низкий риск гипогликемии [36].

В Испании почти треть людей старше 75 лет страдают СД2, и лишь в 10% случаев СД у них диагностирован. М. А. Fernández, изучив данную популяцию (2014), полагает, что ИДПП-4 являются препаратами выбора у пожилых вследствие низкого риска гипогликемии и безопасности, но перед началом лечения наряду с функциональным и когнитивным статусом пациента необходимо оценивать соотношение риск/польза [37].

Существуют различия в эффективности агПП-1 и иДПП-4. Проведенный мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих лечение плацебо и инкретиновой терапии, показал, что большее снижение уровня HbA_{1c} отмечается при лечении агПП-1, чем иДПП-4 (~1,0% против 0,6–0,8%). Лечение агПП-1 приводит к большему снижению массы тела по сравнению с иДПП-4 [38], что ассоциируется с большей удовлетворенностью пациентов по сравнению с иДПП, а оба вида терапии обладают низким риском развития гипогликемии [39].

Целью обзора, представленного S. Halimi и соавт. (2010), являлось изучение проблем управления СД2 у пожилых людей с акцентом на профилактику гипогликемии и роли в этом иДПП-4 вилдаглиптина. Поиск в базе данных PubMed, проведенный с 2003 по 2010 гг., показал, что снижение уровня HbA_{1c} на такой терапии у пациентов пожилого возраста является не менее эффективным по сравнению с более молодыми и достигается с минимальным риском развития гипогликемии. СД2 у пожилых людей ассоциирован с относительной гипергликемией и высокой постпрандиальной гликемией, но лечение вилдаглиптином устраняет оба этих дефекта. Вилдаглиптин улучшает способность альфа- и бета-клеток адекватно реагировать на изменения уровня глюкозы в плазме крови. В условиях гипергликемии это приводит к снижению секреции глюкагона и постпрандиальных экскурсий глюкозы крови, при этом в условиях низкого уровня глюкозы хорошо сохраняется защитный ответ глюкагона [40].

I. Tasci и соавт. (2013) провели проспективное наблюдательное исследование небольшой группы лиц пожилого возраста ($n = 10$) с целью изучения у них когнитивной функции, которые получали терапию вилдаглиптином в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином. За средний период наблюдения 11 мес существенных изменений когнитивной функции у них выявлено не было [41].

24-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование линаглиптина в дозе 5 мг/сут у 241 больного в возрасте более 70 лет с СД2 с недостаточным контролем лечения мет-

формином, СМ и/или инсулином, проведенное A. Barnett и соавт. (2012), продемонстрировало среднее снижение уровня HbA_{1c} на 24-й неделе до -0,64% ($p < 0,0001$). Хотя гипогликемия в группе линаглиптина выявлялась чаще, чем в группе плацебо (24,1% против 16,5% соответственно), разница не оказалась статистически значимой. Эпизоды гипогликемии отмечались преимущественно у пациентов, получающих терапию инсулином и/или СМ. Таким образом, добавление линаглиптина оказалось эффективным у пожилых пациентов с неадекватно контролируемым СД2; тем не менее, при комбинации линаглиптина с инсулином или СМ необходимо снизить их дозу, чтобы уменьшить риск гипогликемии [42].

24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах оценивало монотерапию ситаглиптином у 206 пожилых пациентов с СД2. Пациенты получали ситаглиптин в дозе 50 или 100 мг (в зависимости от функции почек) или плацебо. Средний возраст пациентов составил 72 года, средний исходный уровень HbA_{1c} — 7,8%. Среднее изменение уровня HbA_{1c} у пациентов с исходным $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ составило -1,6% ($p = 0,043$). Средние уровни гликемии быстро снижались после начала терапии, значительное улучшение наблюдалось уже на 3-й день лечения; случаев гипогликемии не регистрировалось, препарат хорошо переносился пожилыми пациентами [43].

Анализ объединенных данных трех рандомизированных двойных слепых исследований 373 пожилых людей в возрасте старше 65 лет оценивал эффекты ситаглиптина по сравнению с глипизидом или глимепиридом в комбинации с метформином или диетой. Через 30 нед уровни HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии уменьшились в обеих группах без каких-либо статистически значимых различий. Тем не менее, частота гипогликемии среди пожилых пациентов была достоверно ниже в группе ситаглиптина, чем в группе СМ (6,2% против 28,2%; $p < 0,001$) [44].

При лечении комбинацией ситаглиптин/метформин масса тела пациента остается нейтральной, отмечается невысокий риск гипогликемии. Тем не менее, существует риск развития лактацидоза, поэтому метформинсодержащие препараты следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени и лиц в возрасте >80 лет. Кроме того, у пациентов, принимающих ситаглиптин, должен учитываться риск развития панкреатита [45].

Эффективность и безопасность саксаглиптина у пациентов в возрасте <65 лет ($n = 351$) и лиц в возрасте 65 лет и старше ($n = 104$) оценивалась в плацебо-контролируемом исследовании препарата,

применяемого в качестве монотерапии и комбинации с инсулином или инсулина с метформином. На 24-й неделе параметры HbA_{1c} , гликемии натощак и постприандиальной гликемии оказались одинаковыми для обеих возрастных групп, эпизодов гипогликемии не отмечалось, пациенты пожилого возраста не прекратили исследование из-за побочных эффектов [46].

Лечение линаглиптином показало одинаковую эффективность у пожилых пациентов по сравнению с молодыми диабетиками без существенного риска развития у них гипогликемии. Требования, предъявляемые к коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек, различаются у различных инкретинов, при этом не требуется корректировка дозы у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью [47].

Почечная недостаточность довольно часто встречается у пожилых пациентов с СД2 и может способствовать развитию гипогликемии. Многие ССП противопоказаны или требуют корректировки дозы у пациентов с нарушением функции почек. Линаглиптин — единственный ИДПП-4, имеющий внепочечные пути элиминации и, следовательно, не требующий какой-либо коррекции дозы у пациентов пожилого возраста с заболеваниями почек. Результаты недавнего исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности линаглиптина у пациентов с СД2 в возрасте от 70 лет и старше, констатировали безопасность и эффективность препарата [48].

Обзор клинических вопросов, проведенный С. L. Triplitt (2012) и посвященный коррекции гликемии у пожилых пациентов с длительным СД, показал, что, несмотря на частое применение у них инсулина, данные последних лет демонстрируют, что агПП-1 могут использоваться в сочетании с ним для пациентов, не достигших гликемических целей, уменьшая дозу вводимого инсулина и обуславливая тем самым низкий риск гипогликемии и возможное снижение массы тела [49].

Ни экзенатид, ни лираглутид не рекомендуются в качестве первой линии терапии у пожилых пациентов с недостаточным гликемическим контролем. Специальный анализ объединенных данных 16 рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью 12–30 нед, которые включали 2067 пациентов с СД2, получавших экзенатид (10 мг 2 раза в день), продемонстрировали сопоставимое улучшение гликемического контроля у пациентов в возрасте <65 лет ($n = 1613$), а также лиц в возрасте от 65 лет и старше ($n = 454$); среднее снижение HbA_{1c} составило $-0,9\%$ у молодых пациентов и $-1,0\%$ у больных пожилого возраста ($p < 0,0001$). Гипогликемия наиболее часто отмечалась

среди пациентов, принимающих препараты СМ (возраст <65 лет, 27,7%; 65 лет и старше, 30,2%), в отличие больных, не получающих такой терапии (возраст <65 лет, 4,0%; 65 лет и старше, 1,2%) [50].

Обобщенный анализ шести рандомизированных исследований, проведенный В. W. Bode (2011), сравнил эффекты лираглутида (1,2 или 1,8 мг) и плацебо у пациентов с СД2 в возрасте <65 лет ($n = 2231$) и больных в возрасте >65 лет ($n = 552$). После 26 нед лечения лираглутидом пациентов в возрасте 65 лет и старше уровень HbA_{1c} снизился на $-1,35\%$ на дозе 1,8 мг и $-1,32\%$ при 1,2 мг по сравнению с плацебо ($-0,45\%$). У пациентов <65 лет уровень HbA_{1c} снизился на $-1,39\%$ и $-1,31\%$ соответственно, в то время как у пациентов, получавших плацебо, — на $0,21\%$ (все $p < 0,05$). Лираглутид снижал постприандиальную гликемию в обеих дозировках для обеих возрастных групп по сравнению с плацебо (все $p < 0,0001$). Доля пациентов с легкой гипогликемией (уровень глюкозы в плазме <56 мг/дл) была низкой (4–15%) и в целом сопоставима для обеих групп, получающих лираглутид. Из шести пациентов, сообщивших о развитии тяжелой гипогликемии, все получали лираглутид в дозе 1,8 мг в дополнение к СМ и были старше 65 лет [51].

Данные шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы оценивали эффективность и безопасность агПП-1 ликсисенатида (20 мг/сут) у 379 больных в возрасте от 65 лет и старше. Во всех исследованиях наблюдалось сопоставимое снижение уровня HbA_{1c} у пациентов в возрасте <65 лет и пожилого возраста. Частота симптоматической гипогликемии варьировала в зависимости от фонового лечения и была сопоставима между ликсисенатидом и плацебо; не наблюдалось значимых различий между молодыми пациентами и лицами в возрасте от 65 до 75 лет [52].

Неоднозначные, а порой и противоречивые данные существуют в отношении применения пиоглитазона (ПИО) у пожилых пациентов. Анализ, проведенный R. Rajagopalan и соавт. (2006) для оценки влияния моно- и комбинированной терапии ПИО на показатели углеводного и липидного обмена у пациентов в возрасте более или равном 65 лет с СД2 в течение года, основывался на результатах четырех многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований в параллельных группах. В них включались пациенты в возрасте до 75 лет с плохо контролируемым СД2, значение HbA_{1c} исходно составило от 7,5% до 11,0%, а также регистрировался стабильный или ухудшившийся гликемический контроль в течение не менее 3 мес. Определялись уровни HbA_{1c} , глюкозы в плазме натощак и параметры липидов (холестерин липо-

протеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин ЛПНП, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ХС), соотношение ХС/ЛПНП, а также свободные жирные кислоты (СЖК)). Исследовались данные 891 пациента пожилого возраста (69,1–69,8 лет): 282 получали ПИО, 123 — метформин, 142 — СМ, 105 — СМ + ПИО, 107 — СМ + метформин, 63 — метформин + ПИО и 69 — метформин + СМ. Через 52 нед лечения скорректированное среднее значение ЛПНП при монотерапии составило 17,95% (1,11) для ПИО, 10,71% (1,70) — для метформина, 5,17% (1,51) — для СМ (оба $p < 0,05$). Для комбинированной терапии скорректированный средний процент изменения ЛПНП составил 16,77% (1,84) при терапии СМ + ПИО по сравнению с 7,87% (1,75) для СМ с метформином ($p < 0,05$) и 16,34% (2,34) для комбинации метформин + ПИО по сравнению с 0,11% (2,19) для комбинации метформин + СМ ($p < 0,05$). Скорректированные изменения ЛПНП при монотерапии составили 7,00% (1,28) для ПИО, –0,68% (1,91) для метформина и –6,77% (1,73) для СМ (все $p < 0,05$). Для комбинированной терапии скорректированное среднее процентное изменение ЛПНП оказалось статистически значимо для комбинации метформин + ПИО по сравнению с терапией метформин + СМ (13,62% [2,69] против –4,32% [2,58] соответственно, $p < 0,05$). Скорректированное среднее процентное изменение для ТГ было статистически значимо для комбинации метформин + ПИО по сравнению со схемой метформин + СМ (–10,93% [4,44] против 8,37% [4,15] соответственно, $p < 0,05$). Скорректированные изменения среднего процента для ХС при монотерапии составили 6,16% (0,88) для ПИО, –1,77% (1,35) для метформина и –6,90% (1,19) для СМ (все $p < 0,05$). Для комбинированной терапии скорректированное среднее изменение для ХС составило 2,67% (1,45) для терапии СМ + ПИО по сравнению с –1,40% (1,39) для комбинации СМ + метформин ($p < 0,05$) и 7,89% (1,85) для комбинации метформин + ПИО по сравнению с –1,19% (1,73) для комбинации метформин + СМ ($p < 0,05$). Различия в соотношении ХС: ЛПНП между группами не были существенными. Скорректированные средние изменения уровня СЖК при монотерапии составили –0,14 (0,02) ммоль/л для ПИО, –0,001 (0,03) ммоль/л для метформина и –0,07 (0,02) ммоль/л для СМ (все $p < 0,05$). Для комбинированной терапии скорректированное среднее изменение уровня СЖК оказалось статистически значимо при комбинации СМ + ПИО по сравнению с терапией СМ + МЕТ (–0,12 [0,03] против 0,06 [0,03] ммоль/л, $p < 0,05$). Монотерапия ПИО ассоциировалась с низкой частотой гипогликемии (1,4%) среди 7 групп лечения. Группа СМ + ПИО имела самый высокий уровень прироста массы тела

(4,8%). Частота смертельных случаев составила $<2\%$ во всех группах; неблагоприятных событий, связанных со смертью и ассоциированных с исследуемым препаратом, не отмечалось. Во всех исследованиях ПИО эффективно воздействовал на гликемические и липидные параметры в течение 52 нед и хорошо переносился больными; эти эффекты были сопоставимы с таковыми в общей популяции [53].

Ингибиторы SGLT2, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках и увеличивающие выделение глюкозы с мочой, также обладают низким риском развития гипогликемии. Общим неблагоприятным эффектом иSGLT2 является увеличение числа инфекций урогенитального тракта, следовательно, необходима особая осторожность у пожилых пациентов с повышенным риском таких инфекций и недержанием мочи [54].

26-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы показало эффективность и хорошую переносимость лечения канаглифлозином 716 пациентов возрасте 55–80 лет с СД2. Лечение канаглифлозином в дозе 100 и 300 мг снижало уровень HbA_{1c} за 26 нед (–0,60%, –0,73% и –0,03% соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Канаглифлозин в любой дозировке снижал массу тела, постпрандиальную гликемию и систолическое АД. Тем не менее, обе дозы канаглифлозина ассоциировались с более высокой частотой инфекций мочевыводящих путей, в том числе грибковых, а также документально подтвержденной гипогликемией по сравнению с плацебо. Для пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг, генитальные грибковые инфекции регистрировались у 3,2% мужчин и 15,4% женщин по сравнению с 0% мужчин и 2,1% женщин в группе плацебо. У получавших препарат в дозе 300 мг это НЯ явление было зарегистрировано у 6,2% мужчин и 11,2% женщин [55].

С ростом мониторинга гликемии у пожилых людей отмечается высокий риск развития осложнений, включая ятрогенную гипогликемию. D. Graillot и соавт (2012) полагают, что у таких пациентов инсулинотерапия должна быть предпочтительной [56].

Инсулин является наиболее эффективным сахароснижающим препаратом при правильном подборе дозировки, но наблюдается общая тенденция к его осторожному использованию во всех возрастных группах, в том числе пожилых людей [57]. Последние данные свидетельствуют о том, что пациенты, ведущие активный образ жизни в возрасте 70 лет и старше, могут достичь того же уровня гликемии при лечении инсулином, что и молодые [58]. Аналоги инсулина предпочтительнее человеческого инсулина, так как имеют более мягкий фармакоки-

нетический профиль и ассоциированы с более низкой частотой гипогликемии [59]. Совокупный анализ данных пяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 2695 пациентов с недостаточным контролем СД2 ПССП позволяет предположить, что добавление инсулина гларгин улучшало показатели HbA_{1c} ($p < 0,001$) и гликемии натощак ($p < 0,001$) по сравнению с инсулином НПХ у пациентов в возрасте 65 лет и старше, в то время как у более молодых пациентов (менее 65 лет) аналогичные результаты наблюдались при лечении обоими видами инсулина. В целом у получающих инсулин гларгин и НПХ частота ночной (но не дневной) или тяжелой гипогликемии была достоверно ($p < 0,05$) выше у пожилых людей по сравнению с молодыми. Хотя пациенты в возрасте менее 65 лет, получающие гларгин, имели значительно более низкую частоту ночной и тяжелой гипогликемии по сравнению с получающими инсулин НПХ, различий в ее частоте среди пациентов старше 65 лет не отмечалось [60].

Анализ трех рандомизированных открытых исследований продолжительностью 22–26 нед, в которых приняли участие 1296 пациентов с плохо контролируемым СД2, получавших инсулины детемир и НПХ, разделенных на группы до и старше 65 лет, показал, что средние изменения уровней HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии были схожими для обеих возрастных групп. ОР гипогликемии был значительно ниже для получающих детемир, но ОР ночных гипогликемий был статистически достоверно ниже для пациентов в возрасте младше 65 лет, получающих детемир [61].

При применении инсулинов ультрадлительного действия в клинической практике отмечается достоверно более низкий риск гипогликемии, чем у получающих базальные аналоги инсулина, что является предпочтительным для пациентов пожилого возраста. В частности, инсулин деглудек демонстрирует стабильный эффект снижения уровня гликемии при введении раз в сутки. «Гладкие» фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулинов ультрадлительного действия могут уменьшить частоту и амплитуду колебаний глюкозы, тем самым снижая частоту и тяжесть приступов гипогликемии [62]. Результаты рандомизированного открытого исследования 3-й фазы и мета-анализа позволили предположить, что инсулин деглудек позволяет достичь лучшего гликемического контроля по сравнению с инсулином гларгин и более низкой частотой ночной гипогликемии [63]. Мета-анализ семи рандомизированных открытых исследований 3-й фазы инсулина деглудек у пациентов в возрасте старше 65 лет с СД1 или СД2 подтвердил, что частота ночных гипогликемий оказалась существенно ниже

(на 35%) у пациентов, получавших деглудек по сравнению с гларгином [64], что побудило как пациентов, так и врачей осуществлять жесткий целевой контроль гликемии. Инсулин деглудек хорошо переносится и может представлять собой важный компонент лечения пациентов пожилого возраста [65].

Пожилые люди отличаются относительной неспособностью переносить неблагоприятные эффекты пероральных противодиабетических средств. Клинические данные показывают, что применение препаратов СМ связано с большим риском развития гипогликемии, в то время как ингибиторы метформина и альфа-глюкозидазы связаны с повышенным риском развития побочных желудочно-кишечных эффектов [66].

Обзор баз данных MEDLINE, проведенный в период с января 1966 по сентябрь 2009 гг. использованием таких ключевых слов, как «СД2», «пожилые», «гериатрия», «лечение» и названий всех ССП, в который включались данные мета-анализов, рандомизированных контролируемых исследований лечения, а также основанные на фактических данных экспертные мнения, показал следующее. У пациентов с избыточным весом метформин был связан со снижением риска смертности от всех причин и инсульта по сравнению с инсулином и СМ. Тем не менее, пожилые пациенты с гипотрофией или недостаточной массой тела и застойной сердечной недостаточностью, почечной или печеночной недостаточностью или обезвоживанием не подлежат терапии метформином. У пожилых людей по сравнению с молодыми риск развития гипогликемии при терапии стимуляторами секреции инсулина увеличивается на 36%; однако он уравнивается обширным клиническим опытом применения этих препаратов у гериатрической когорты. Лечение ТЗД следует избегать у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, они абсолютно противопоказаны при ее классах II–IV, ассоциируются с периферическими отеками и уменьшением минеральной плотности костной ткани у женщин. Эффективно использование ИДПП4, хотя требуется коррекция дозы у страдающих почечной недостаточностью. На практике серьезные желудочно-кишечные побочные эффекты ограничивают применение ингибиторов альфа-глюкозидазы. Существуют немногочисленные данные о применении экзенагида у пожилых, который представляется полезным у пациентов с ограниченной подвижностью и избыточной массой тела и не рекомендуется для больных с пониженной массой тела и клиренсом креатинина <30 мл/мин. Большинству пациентов в конечном счете требуется назначение инсулина, хотя из-за риска развития гипогликемии и связан-

ных с ней заболеваний лишь осторожное его использование является оправданным [67].

Для того чтобы оценить и сравнить риск НЯ, связанных с использованием метформина, СМ и ТЗД у пациентов в возрасте ≥ 65 лет в реальных условиях, С. V. Asche и соавт. (2008) изучили электронную базу данных за период с 1996 по 2005 гг. Пациенты, получающие ПССП, наблюдались в течение 395 дней после начала терапии метформином, СМ или ТЗД. Анализировались НЯ, а также ассоциированные с ними риски, которые оценивались и корректировались с учетом исходных характеристик. В общей сложности в исследовании приняли участие 5438 пациентов (средний возраст 73,2 года, 56,1% женщин). В течение периода наблюдения 12,5% пациентов имели НЯ (8,3% на метформине, 13,9% на СМ и 19,8% на ТЗД). Получающие СМ (отношение шансов [OR] 1,74; 95% ДИ 1,41–2,13) и ТЗД (OR 2,86; 95% ДИ 2,23–3,65) оказались более склонны испытывать НЯ, чем получающие метформин. Среднее время развития НЯ для метформина (175 дней) было меньшим, чем для СМ или ТЗД (192 и 201 дней соответственно). Наиболее распространенными НЯ явились боли в животе при терапии метформином (42,3%) и увеличение веса $>4,5$ кг для СМ (63,2%) и ТЗД (68,2%). Гипогликемия развилась в 2,6% и 2,2% у получающих СМ и ТЗД. У гериатрических пациентов в реальных условиях отмечался ряд НЯ на терапии метформином, СМ и ТЗД, но показатели отличались от полученных в клинических исследованиях, в частности в отношении увеличения веса и развития гипогликемии. Лактацидоз отмечался

в большем проценте случаев у получающих метформин в сравнении с данными клинических исследований; в отношении болей в животе, диареи, тошноты, рвоты и расстройств желудка результаты оказались одинаковыми. НЯ, связанные с терапией СМ, оказались в том же диапазоне, что и в клинических исследованиях в отношении увеличения веса, но встречались реже в отношении гипогликемии, головокружений и головных болей. НЯ, связанные с терапией ТЗД, в представленном анализе встречались чаще, чем в клинических исследованиях, и с той же частотой в отношении увеличения веса и повышения активности печеночных ферментов, но реже для гипогликемии и отеков [68].

Таким образом, терапевтические цели лечения пожилых пациентов с СД2 остаются до конца не отработанными. Гипогликемические состояния однозначно представляют наибольшую опасность у таких людей. Мы полагаем, что пожилых пациентов, исходя из поставленных целей, следует разделить на две группы: с интенсивным гликемическим контролем, имеющих удовлетворительные возможности самообслуживания и самоконтроля, и пациентов с низкой социальной мотивацией. Второй вариант — оценка состояния исходя из ожидаемой продолжительности жизни и наличия макро- и микрососудистых осложнений, коморбидной патологии и полипрагмазии. Предпочтение следует отдать инкретиновой терапии и аналогам инсулина ультрадлительного действия, наиболее полно отвечающим вопросам эффективности и безопасности у пожилых больных.

Список литературы/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова. 8-й выпуск. М., 2017, 112 с./Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Ed by I. I. Dedov. 8th ed. Moscow, 2017, 112 p. (In Russian).
2. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J. Treatment of type 2 diabetes in the elderly. *Med Clin (Barc)*. 2013 Feb 2;140 (3): 134.e1–134.e12. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.10.003
3. Pratley RE, Heller SR, Miller MA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older adult: a review. *Endocr Pract*. 2014 Jul;20 (7):722–36. DOI: 10.4158/EP13192.RA
4. Abbatecola AM, Paolisso G, Sinclair AJ. Treating diabetes mellitus in older and oldest old patients. *Curr Pharm Des*. 2015; 21 (13): 1665–71. DOI: 10.2174/1381612821666150130120747
5. Budyono C, Setiati S, Purnamasari D, Rumende CM. The Proportion of Orthostatic Hypotension and Its Relationship with HbA1c Levels in Elderly Patients with Diabetes. *Acta Med Indones*. 2016 Apr; 48 (2): 122–8. <http://www.inaactamedica.org/archives/2016/27550881.pdf>
6. Mitrakou A, Katsiki N, Lalic NM. Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 15 (1): 19–29. DOI: 10.2174/1570161114666160822154816
7. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May;34 (5):1164–70. DOI: 10.2337/dc10-1915.
8. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15;301 (15):1565–72. DOI: 10.1001/jama.2009.460
9. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. *Drugs Aging*. 2008;25 (11):913–25. DOI: 10.2165/0002512-200825110-00002
10. Hanefeld M, Ganz X, Nolte C. Hypoglycemia and cardi-

- ac arrhythmia in patients with diabetes mellitus type 2. Herz. 2014 May;39 (3):312–9. doi: 10.1007/s00059–014–4086–1
11. Sircar M, Bhatia A, Munshi M. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. Can J Diabetes. 2016 Feb; 40 (1): 66–72. DOI: 10.1016/j.jcjd.2015.10.004
12. Nguyen HT, Arcury TA, Grzywacz JG, Saldana SJ, Ip EH, Kirk JK, et al. The association of mental conditions with blood glucose levels in older adults with diabetes. Aging Ment Health. 2012;16 (8):950–7. DOI: 10.1080/13607863.2012.688193
13. Nandipati S, Luo X, Schimming C, Grossman HT, Sano M. Cognition in non-demented diabetic older adults. Curr Aging Sci. 2012; 5 (2): 131–5. DOI: 10.2174/1874609811205020131
14. Boels AM, Hart HE, Rutten GE, Vos RC. Personalised treatment targets in type 2 diabetes patients: The Dutch approach. Prim Care Diabetes. 2017 Feb; 11 (1): 71–7. DOI: 10.1016/j.pcd.2016.08.00
15. Pratley RE, Gilbert M. Clinical management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2012 Jan;124 (1):133–43. DOI: 10.3810/pgm.2012.01.2526
16. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2012. Diabetes Care. 2012;35 (Suppl 1): S11–S63.
17. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2013. Diabetes Care. 2013; 36 (Suppl 1): S11–S66. DOI: 10.2337/dc13-S011
18. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic CI, Huang ES, Rice-Trumble K, Eng C. The risks and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc. 2011 Apr;59 (4):666–72. DOI: 10.1111/j.1532–5415.2011.03362.x.
19. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. Version 4.0. Washington, DC: Veterans Health Administration and Department of Defense; 2010.
20. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med. 2011 Apr 19;154 (8):554–9. DOI: 10.7326/0003–4819–154–8–201104190–00007.
21. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. J Am Med Dir Assoc. 2012 Jul;13 (6):497–502. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.04.012.
22. Major K, Saiah L, Rubli E, Rochat S, Monod S, Büla C. Review in geriatric medicine 2012. Rev Med Suisse. 2013 Jan 9; 9 (368): 40–3.
23. Mittrakou A, Katsiki N, Lalic NM. Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia. Curr Vasc Pharmacol. 2017; 15 (1): 19–29. DOI: 10.2174/1570161114666160822154816
24. Pratley RE, Gilbert M. Clinical management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2012 Jan;124 (1):133–43. DOI: 10.3810/pgm.2012.01.2526
25. Deletre S, Coutaz M. Diabetes: glycemic targets and over-treatment in older patients. Rev Med Suisse. 2016 Mar 2;12 (508):461–4, 466
26. Thompson AM, Linnebur SA, Vande Griend JP, Saseen JJ. Glycemic targets and medication limitations for type 2 diabetes mellitus in the older adult. Consult Pharm. 2014 Feb; 29 (2): 110–23. DOI: 10.4140/TCP.n.2014.110
27. Zeyfang A. Individualized diabetes therapy in older persons]. Internist (Berl). 2016 May; 57 (5): 502–7. DOI: 10.1007/s00108–016–0039–5
28. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. Cardiovasc Diabetol. 2012 Oct 6;11:122. DOI: 10.1186/1475–2840–11–122
29. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. Diabetes Care. 2008 Nov;31 (11):2086–91. DOI: 10.2337/dc08–1171
30. Formiga F, Gómez-Huelgas R, Rodríguez Mañas L. Differential characteristics of type 2 diabetes in the elderly. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016 Jan-Feb;51 (1):44–51. DOI: 10.1016/j.regg.2015.04.002
31. Freeman J. Hot Topics in Primary Care: Considerations in the Selection of Antihyperglycemic Therapy for Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Focus on Newer Therapies. J Fam Pract. 2015 Dec;64 (12 Suppl): S59–66
32. Abbatecola AM, Paolisso G. Diabetes care targets in older persons. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Dec;86 Suppl 1: S35–40. DOI: 10.1016/S0168–8227 (09)70007–5
33. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. Clin Ther. 2011 Dec; 33 (12): 1868–82. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.10.020
34. Fu H, Curtis BH, Schuster DP, Festa A, Kendall DM. Treatment patterns among older patients with type 2 diabetes in the United States: a retrospective cohort study. Diabetes Technol Ther. 2014 Dec; 16 (12): 833–9. DOI: 10.1089/dia.2014.0039
35. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. Drugs Aging. 2008;25 (11):913–25. DOI: 10.2165/0002512–200825110–00002
36. Clinicaltrials.gov. Study of Sitagliptin in Older Type 2 Diabetics (Clinical trial identifier NCT00305604), 2013
37. Fernández MA. Treatment of older persons with diabetes. Semergen. 2014 May;40 Suppl 1:10–6. DOI: 10.1016/S1138–3593 (14)74382–5
38. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. Int J Clin Pharm. 2013 Apr;35 (2):159–72. DOI: 10.1007/s11096–012–9729–9
39. Bourdel-Marchasson I, Schweizer A, Dejager S. Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Hosp Pract (1995). 2011 Feb;39 (1):7–21. DOI: 10.3810/hp.2011.02.369

40. Halimi S, Raccach D, Schweizer A, Dejager S. Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul;26 (7):1647–56. DOI: 10.1185/03007995.2010.485881
41. Tasci I, Naharci MI, Bozoglu E, Safer U, Aydogdu A, Yilmaz BF, et al. Cognitive and functional influences of vildagliptin, A DPP-4 inhibitor, added to ongoing metformin therapy in elderly with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013 Sep;13 (3):256–63. DOI: 10.2174/18715303113139990037
42. Barnett A, Huisman H, Jones R, et al. Efficacy and safety of Linagliptin in elderly patients (≥ 70 Years) with type 2 diabetes [abstract 1017-P]. *Diabetes.* 2012;61: A260–A261.
43. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 May;27 (5):1049–58. DOI: 10.1185/03007995.2011.568059
44. Shankar R, Engel S, Xu L, et al. Sitagliptin provides similar glycemic improvement with less hypoglycemia in the elderly with type 2 diabetes mellitus compared to sulfonylurea. *Diabetes.* 2012;61: A278.
45. St Onge EL, Miller S, Clements E. Sitagliptin/metformin (Janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. *Pharm Ther.* 2012; 37 (12): 699–708.
46. Charbonnel B, Barnett A, Monyak J, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with insulin in elderly patients with type 2 diabetes [abstract 1048-P]. *Diabetes.* 2012; 61: A269.
47. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298 (2):194–206. DOI: 10.1001/jama.298.2.194
48. Pratley RE. Linagliptin use in older individuals with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging.* 2014 Jul 16;9:1109–14. doi: 10.2147/CIA.S62877
49. Triplitt CL. Managing diabetes in patients with diabetes of long duration. *Diabetes Educ.* 2012 Jul-Aug;38 (4 Suppl):23S-30S; quiz 31S. DOI: 10.1177/0145721712449390
50. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunell SC, Anderson PW. Exenatide twice daily: analysis of effectiveness and safety data stratified by age, sex, race, duration of diabetes, and body mass index. *Postgrad Med.* 2012 Jul;124 (4):21–32. DOI: 10.3810/pgm.2012.07.2567
51. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011 Dec;9 (6):423–33. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.09.007
52. Raccach D, Miossec P, Esposito V, Niemoeller E, Cho M, Gerich J. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly (> 65 yr) and very elderly (≥ 75 yr) patients with type 2 diabetes: an analysis from the GetGoal Phase 3 Program. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Feb;31 (2):204–11. DOI: 10.1002/dmrr.2588
53. Rajagopalan R, Xu Y, Abbadessa M; Quartet Study Group. The effect of pioglitazone on glycemic and lipid parameters and adverse events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of four randomized trials. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006 Jun;4 (2):123–33. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2006.06.003
54. GLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8:495–502. DOI: 10.1038/nrendo.2011.243.
55. Bode B, Stenlof K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995).* 2013 Apr;41 (2):72–84. DOI: 10.3810/hp.2013.04.1020
56. Graillot D, Quipourt V, Bouillet B, Petit JM, Manckoundia P. Type 2 diabetes in the elderly, which specific features?. *Rev Med Interne.* 2012 Oct; 33 (10): 575–9. DOI: 10.1016/j.revmed.2012.06.001
57. Tanwani LK. Insulin therapy in the elderly patient with diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011 Feb;9 (1):24–36. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.02.006
58. Zafon C, Creus C. A comparison on insulin regimen treatment of elderly (> 70 years) and younger (< 70 years) type 2 diabetic patients in actual clinical practice. *Acta Diabetol.* 2013 Feb;50 (1):33–7. DOI: 10.1007/s00592–011–0289–6.
59. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct; 15 (6): 540–59. DOI: 10.4158/EP.15.6.540
60. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Jan;60 (1):51–9. DOI: 10.1111/j.1532–5415.2011.03773.x
61. Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kølendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Nov;55 (11):1735–40. DOI: 10.1111/j.1532–5415.2007.01414.x
62. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribell U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res.* 2012 Aug;29 (8):2104–14. doi: 10.1007/s11095–012–0739-z
63. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb;15 (2):175–84. DOI: 10.1111/dom.12032.
64. Gough S, Ratner R, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Prospectively planned meta-analysis comparing hypoglycaemia rates of insulin degludec with those of insulin glargine in all patients and an elderly (> 65 year) subgroup [poster]. *European Association for the Study of Diabetes: October 1, 2012; Berlin, Germany.*
65. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rod-

bard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35 (12):2464–71. DOI: 10.2337/dc12-1205

66. Abbatecola AM, Paolisso G, Corsonello A, Bustacchini S, Lattanzio F. Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter? *Drugs Aging*. 2009 Dec;26 Suppl 1:53–62. DOI: 10.2165/11534660-000000000-00000.

67. Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009 Dec; 7 (6): 324–42. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2009.12.002

68. Asche CV, McAdam-Marx C, Shane-McWhorter L, Sheng X, Plauschinat CA. Evaluation of adverse events of oral antihyperglycemic monotherapy experienced by a geriatric population in a real-world setting: a retrospective cohort analysis. *Drugs Aging*. 2008; 25 (7): 611–22.

Информация об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН. E-mail: morgunov.Ly@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Information about author:

Leonid Yu. Morgunov, MD, professor of the Department of hospital therapy with a course in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University. E-mail: morgunov.Ly@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>