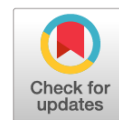


DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn678211>

EDN: JWFMFN



Риски гипогликемической фармакотерапии у пожилых пациентов с неврологическими и психическими нарушениями

В.Е. Новиков, К.Д. Загнет, Е.В. Пожилова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

АННОТАЦИЯ

Сахарный диабет 2 типа широко распространен среди людей пожилого и старческого возраста. Примерно каждый пятый человек старше 65 лет страдает сахарным диабетом 2 типа и столько же имеют недиагностированный сахарный диабет 2 типа. Приведенные данные обоснованно позволяют считать это заболевание возраст-ассоциированным. Следует отметить, что сахарный диабет 2 типа в гериатрической практике нередко протекает на фоне неврологических и психических нарушений у пациентов.

По результатам анализа научных исследований отечественных и зарубежных авторов за последних 5 лет представлено описание и обсуждение возможных рисков фармакотерапии сахарного диабета 2 типа различными группами сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с неврологическими и психическими нарушениями. Приведены фармакодинамические показатели основных представителей гипогликемических средств, позволяющие оценить безопасность их применения у гериатрических пациентов. Изложены требования и принципы гипогликемической фармакотерапии у пожилых пациентов, позволяющие снизить риски нежелательных реакций. Для пациентов пожилого и старческого возраста с нарушениями функции ЦНС при лечении сахарного диабета 2 типа гипогликемическим препаратом с наименьшими рисками развития нежелательных реакций является метформин. Имеются перспективы применения современных групп сахароснижающих препаратов, таких как инкретиномиметики и глифлозины. Производные сульфонилмочевины, глитазоны и глиниды не показаны пожилым людям.

Ключевые слова: гипогликемические средства; сахарный диабет 2 типа; гериатрический пациент; нежелательная лекарственная реакция.

Как цитировать

Новиков В.Е., Загнет К.Д., Пожилова Е.В. Риски гипогликемической фармакотерапии у пожилых пациентов с неврологическими и психическими нарушениями // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 87–98. DOI: 10.17816/phbn678211 EDN: JWFMFN

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn678211>

EDN: JWFMFN

Risks Associated With Hypoglycemic Pharmacotherapy in Elderly Patients With Neurological and Psychiatric Disorders

Vasiliy E. Novikov, Ksenia D. Zagnet, Elena V. Pozhilova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is characterized by its high prevalence among the elderly and senile populations. It is estimated that approximately one in five individuals aged 65 or more live with diagnosed or undiagnosed type 2 diabetes mellitus. These estimates support the reasonable hypothesis that the disease is associated with advanced age. Of particular relevance is the observation that type 2 diabetes mellitus in geriatric practice often co-occurs with neurological and psychiatric disorders. A comprehensive analysis of the scientific studies published over the past 5 years by Russian and international authors offers a detailed description and discussion of the potential risks associated with hypoglycemic pharmacotherapy for type 2 diabetes mellitus in elderly and senile patients with neurological and psychiatric disorders. This study provides an overview of the pharmacodynamic characteristics of the main classes of hypoglycemic agents, thereby facilitating an assessment of their safety in geriatric populations. The following discussion addresses the requirements and principles of hypoglycemic pharmacotherapy in elderly patients, with the aim of reducing the risks of adverse reactions. Metformin has been identified as the hypoglycemic agent with the lowest risk of adverse reactions for elderly and senile patients with impaired central nervous system function who are treated for type 2 diabetes mellitus. Novel groups of antidiabetic medications, such as incretin mimetics and gliflozines, have emerged as promising candidates for treatment. Sulfonylureas, glitazones, and glinides are not recommended for elderly individuals.

Keywords: hypoglycemic agents; type 2 diabetes mellitus; geriatric patient; adverse drug reaction.

To cite this article

Novikov VE, Zagnet KD, Pozhilova EV. Risks Associated With Hypoglycemic Pharmacotherapy in Elderly Patients With Neurological and Psychiatric Disorders. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):87–98. DOI: 10.17816/phbn678211 EDN: JWFMFN

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) широко распространен среди людей пожилого и старческого возраста. Примерно каждый пятый человек старше 65 лет страдает СД 2 и столько же имеют недиагностированный СД 2 [1]. Приведенные данные обоснованно позволяют считать это заболевание связанным с возрастом [2]. Следует отметить, что СД 2 в гериатрической практике нередко протекает на фоне неврологических и психических нарушений у пациентов.

У людей пожилого и старческого возраста часто регистрируются значимые возрастные изменения в функционировании центральной нервной системы (ЦНС) и эти изменения могут усугубляться под воздействием гипогликемических средств, что безусловно отражается на течении СД 2 и проведении эффективной фармакотерапии заболевания. К тому же с возрастом у больных СД 2 людей повышается частота коморбидной патологии, включая нарушение функции ЦНС, и соответственно увеличивается количество принимаемых пациентами лекарств. Из-за когнитивных нарушений и физических ограничений приверженность гериатрических пациентов гипогликемической фармакотерапии требует особого внимания [3]. А выбор средств фармакотерапии СД 2 у таких пациентов представляется непростой задачей, требующей пристального изучения не только эффективности, но и безопасности сахароснижающих препаратов (ССП) [4]. Однако большинство крупных рандомизированных контролируемых исследований, изучавших эффективность и безопасность гипогликемических средств при СД 2, не включало лиц старше 75 лет и не учитывало особенности функционального состояния организма и возрастные изменения в функционировании ЦНС пациентов пожилого и старческого возраста [5].

Гериатрические пациенты с диабетом представляют собой сложную и неоднородную популяцию. У них часто наблюдаются астения, когнитивные расстройства и нейродегенеративные нарушения, другие сопутствующие заболевания, что требует индивидуализации гипогликемической фармакотерапии, направленной, с одной стороны, на компенсацию углеводного обмена, с другой стороны, на минимизацию гипогликемических осложнений и неблагоприятных лекарственных реакций [3, 5]. Рациональный выбор гипогликемических средств с учетом их фармакодинамики, функционального состояния ЦНС и возможных рисков позволит увеличить эффективность и безопасность сахароснижающей фармакотерапии у такой категории пациентов.

Цель работы — оценка рисков фармакотерапии СД 2 у гериатрических пациентов с неврологическими и психическими нарушениями и пути их предупреждения.

ВОЗРАСТНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

С возрастом формируются функциональные и структурные изменения в различных органах и системах. Не является исключением и ЦНС. Возможны 2 основные причины возрастных функциональных изменений в ЦНС: снижение активности нервных клеток и нейромедиаторов и нарушение мозговой гемодинамики. У лиц старческого возраста к физиологическим возрастным изменениям очень часто присоединяются нарушения, связанные с коморбидными заболеваниями [6, 7]. Их клинические проявления весьма разнообразны. Все эти изменения необходимо учитывать при выборе гипогликемической фармакотерапии.

Возрастные (старческие) изменения начинают развиваться в ЦНС после 65 лет. Их наличие проявляется уменьшением количества нервных клеток, снижением мозгового кровотока. Однако само по себе уменьшение количества нейронов в мозге не выступает тормозным фактором в обеспечении функциональной деятельности ЦНС. Более значимый фактор — снижение функциональных связей между нейронами, которые осуществляются благодаря высвобождению в синапсы нейромедиаторов, взаимодействующих со специфическими рецепторами. В старческом возрасте в некоторых структурах мозга отмечено снижение содержания норадреналина, дофамина, 5-гидрокситриптамина, серотонина и др. Такие изменения в продукции нейротрансмиттеров свидетельствуют о снижении межклеточной нейрональной коммуникации в ЦНС.

Наряду с нейромедиаторными изменениями с возрастом отмечаются нарушения нейрометаболических процессов в ЦНС, причиной которых выступают микроциркуляторные расстройства, обусловленные эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическими изменениями в цереброваскулярной системе [8–10]. Нарушение микроциркуляции в сосудах мозга (состояние ишемии) ведет к гипоксическим изменениям в клеточных структурах и формированию патологических реакций ишемических каскадов [11–14]. На таком фоне ишемических нарушений нередко развиваются инфаркты мозга.

Нейромедиаторные и нейрометаболические изменения в совокупности и приводят к развитию возрастных (сенильных) нарушений в функционировании ЦНС. Эти нарушения проявляются снижением памяти, развитием старческой деменции, замедлением скорости реакций, снижением переносимости обычных нагрузок. Старческая деменция встречается у 5–15% людей старше 65 лет. В связи с этим при лечении гериатрических пациентов с СД 2 очень важно использовать препараты, которые не снижают мозговой кровоток, не нарушают метаболические и медиаторные процессы в ЦНС [15].

ФАРМАКОДИНАМИКА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Бигуаниды

Из этой группы препаратов в реальной клинической практике чаще других применяется метформин. Он является препаратом первой линии при СД 2 у лиц пожилого возраста, особенно с избыточной массой тела и выраженной гипергликемией натощак [16]. Сведения об эффективности и безопасности метформина у этой категории пациентов основаны преимущественно на результатах ретроспективных исследований [5].

Сахароснижающий эффект метформина состоит в снижении как базального, так и постпрандиального значений гликемии [17]. Происходит это за счет подавления избыточной продукции глюкозы печенью (угнетение глюконеогенеза), повышения чувствительности тканей к инсулину и увеличения захвата клетками глюкозы из крови на фоне снижения синтеза жирных кислот и триглицеридов, а также усиления β -окисления жирных кислот. Метформин не стимулирует секрецию эндогенного инсулина, поэтому он не вызывает ни гипогликемию, ни гиперинсулинемию [5].

Метформин не рекомендуют назначать пациентам со старческой астенией и выраженным дефицитом массы тела, так как он может вызывать у них дальнейшую потерю веса. Препарат противопоказан пациентам с прогрессирующей почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV стадии и острым коронарным синдромом. Его следует с осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью [5]. Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции (НЛР) метформина — желудочно-кишечные расстройства (метеоризм, анорексия, рвота, тошнота, дискомфорт в животе и диарея), которые возникают у 20% пациентов и способствуют мальнутриции. При длительном применении метформина до 30% пациентов испытывают дефицит витамина B_{12} , который сопряжен с развитием или усугублением нейropsychических расстройств и пернициозной анемии [18].

С целью предотвращения НЛР не следует назначать пожилым людям метформин в высоких дозах — более 1000 мг/сут. Повышение риска НЛР может отмечаться на фоне снижения почечной функции, так как метформин выводится преимущественно почками. Наиболее типичной НЛР в данном случае является умеренный лактатацидоз, обусловленный стимуляцией анаэробного гликолиза. Метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины повышает риск развития гипогликемии, что требует корректировки дозировок. Риск гипогликемии может повышаться на фоне лекарственных взаимодействий

метформина с препаратами других фармакологических групп, например, с ацетилсалициловой кислотой, бромкриптином, антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам), циннаризином и рядом других [19].

Производные сульфонилмочевины (ПСМ)

ПСМ повышают секрецию эндогенного инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы за счет взаимодействия с SUR1 рецепторами (рецепторы сульфонилмочевины — мембранные белки, которые являются молекулярными мишенями производных сульфонилмочевины) в стенках АТФ-зависимых калиевых каналов (K^+_{ATP}) β -клеток поджелудочной железы [20]. В результате K^+_{ATP} блокируются, и мембраны β -клеток приходят в состояние деполяризации, происходит открытие потенциалзависимых Ca^{2+} каналов, по которым ионы Ca^{2+} входят в цитоплазму клеток, что обеспечивает выброс инсулина [16].

ПСМ в сравнении с другими группами ССП характеризуются максимальным риском развития гипогликемии у пожилых. Риск гипогликемии возрастает у лиц с почечной недостаточностью, больных с недостаточным питанием, при применении ПСМ в комбинации с препаратами, повышающими чувствительность периферических тканей к инсулину. Причем риск гипогликемии, индуцированной глибенкламидом, превышает таковой для ПСМ с коротким периодом полувыведения — гликлазида или глипизида [5]. ПСМ могут способствовать повышению риска переломов костей, а также оказывать влияние на когнитивные функции, так как могут провоцировать или усугублять течение деменции. Еще одним нежелательным эффектом ПСМ является увеличение массы тела. Наиболее частым противопоказанием к применению препаратов этой группы у пожилых пациентов является почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации 30–50 мл/мин).

Особого внимания заслуживают возможные НЛР препаратов этой группы со стороны сердечно-сосудистой системы пожилых пациентов. Из-за недостаточно селективного взаимодействия с калиевыми каналами β -клеток ПСМ могут блокировать K^+_{ATP} каналы кардиомиоцитов и ангиомиоцитов, что отражается на функции сердечно-сосудистой системы, усугубляет течение ХСН. В связи с этим пациентам с сопутствующей ХСН ишемической болезнью сердца их следует применять с осторожностью [17].

В гериатрической практике следует избегать назначения ПСМ в качестве монотерапии первой или второй линии, или дополнительной терапии, за исключением случаев, когда существуют значимые препятствия для использования других лекарственных средств. При необходимости назначения ПСМ следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия (например, глипизид). Препараты длительного действия (глибенкламид) лицам старше 60 лет назначать не рекомендуется [21]. ПСМ связываются с белками плазмы крови, поэтому могут вступать в фармакокинетические взаимодействия с нестероидными

противовоспалительными препаратами, антикоагулянтами. При длительном применении формируется резистентность к препаратам данной группы.

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Препараты этой группы (пиоглитазон и росиглитазон) обладают достаточно выраженной способностью увеличивать чувствительность тканей к эндогенному инсулину. Такое действие связано с селективной стимуляцией ядерных гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (гамма-PPAR). Препараты модулируют транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов в жировой, мышечной тканях и в печени. Они проявляют активность только при сохраненной инсулин-синтетической функции поджелудочной железы, понижают инсулинорезистентность периферических тканей и печени, увеличивают расход инсулинзависимой глюкозы, уменьшают выход глюкозы из печени, уменьшают уровень гликозилированного гемоглобина в крови.

Однако фармакодинамика тиазолидиндионов, в отличие от метформина, включает значительно большее количество НЛР, делающих их применение пациентами пожилого и старческого возраста нежелательным [5]. Это риск развития или усугубления течения ХСН и повышенный риск переломов конечностей в результате снижения минерализации костной ткани. Отмечаются случаи развития анемий [17]. На фоне приема глитазонов часто наблюдается задержка жидкости в организме, с чем связывают появление периферических отеков.

Меглитиниды (глиниды)

Данные препараты, так же как и ПСМ, стимулируют инкрецию эндогенного инсулина, блокируя K_{ATP}^+ каналы β -клеток поджелудочной железы. Характеризуются коротким периодом действия, что позволяет при условии их назначения перед приемом пищи достичь эффекта, близкого к тому, что развивается при использовании короткодействующих (прандиальных) инсулинов [5].

Риск гипогликемии при приеме меглитинидов (репаглинид, натеглинид¹) ниже, чем при приеме ПСМ. Однако этот риск может быть повышен, например, при совместном применении с антиагрегантом клопидогрелем. Установлено, что меглитиниды увеличивают риск сердечно-сосудистых событий на 30%, в том числе инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и гипогликемий, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Наиболее частые НЛР: головная боль, головокружение. Прием меглитинидов способствует увеличению массы тела. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 30 мл/мин), заболевание печени и совместное применение с гемфиброзилом.

¹ ЛС не зарегистрировано в РФ.

В связи с отсутствием клинических исследований гериатрических пациентов репаглинид в настоящее время не рекомендуется для применения у лиц старше 75 лет. Необходимость частого приема глинидов (3–4 раза в день) ограничивает их использование и снижает комплаентность пациентов.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)

Агонисты ГПП-1 обладают достаточно выраженным гипогликемическим эффектом в популяции пациентов пожилого и старческого возраста. ГПП-1 — инкретиновый гормон, выделяемый в кишечнике в ответ на потребление пищи. Его высвобождение приводит к индуцированной глюкозой секреции инсулина и повышению секреции глюкагона. Пролонгация циркуляции ГПП-1 в организме приводит к увеличению длительности и интенсивности действия эндогенного инсулина.

Применение агонистов ГПП-1 в режиме монотерапии не сопровождается развитием гипогликемии у пожилых пациентов, но в режиме комбинированной терапии с другими ССП возникает риск гипогликемии [5]. У пациентов с СД 2, принимавших лираглутид в комбинации с метформином, гипогликемия была наименее вероятна по сравнению с другими комбинациями [22]. Для семаглутида продемонстрировано выраженное снижение артериального давления.

Агонисты ГПП-1 следует назначать пациентам с сопутствующим ожирением, и, наоборот, избегать их назначения хрупким и ослабленным пожилым людям, пациентам с саркопенией [2]. С возрастом увеличиваются риски выраженных желудочно-кишечных расстройств при приеме лираглутида. При парентеральном введении препаратов (только семаглутид выпускается в таблетках) возможно нарушение моторных функций, а также умеренное снижение когнитивных функций, что может оказать отрицательное влияние на способность пациента следовать врачебным рекомендациям по приему [18].

Метаанализ 11 исследований показал, что использование агонистов ГПП-1 является эффективным терапевтическим вариантом для защиты функции почек у пациентов с СД 2, особенно тех, у кого высокий риск или уже имеется диабетическая нефропатия [23]. Обсуждается возможность использования агонистов ГПП-1 совместно с метформином для улучшения эректильной функции при СД 2, для подтверждения полученных положительных эффектов на сосудистую систему необходимы рандомизированные клинические испытания [24].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4, глиптины)

Эти препараты обратимо ингибируют ДПП-4 путем образования стойкого ковалентного комплекса «фермент–ингибитор» с длительным периодом диссоциации.

Обладают длительным действием, которое может сохраняться даже после выведения препарата из организма. Гипогликемический эффект глиптинов связан с действием на инкретиновую ось: они повышают уровень эндогенных инкретинов в 2–3 раза (ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотропный пептид), подавляя их энзиматическое расщепление путем ингибирования ДПП-4 [4].

Помимо инкретиновых гормонов физиологическими субстратами для ДПП-4 являются различные цитокины, факторы роста и нейропептиды, которые обладают регуляторным влиянием на работу многих органов и систем организма, включая нейроэндокринную систему [25]. В связи с этим долгосрочная безопасность ингибиторов ДПП-4 все еще остается предметом дискуссий [5]. В частности, беспокойство вызывает потенциальное повышение риска развития сердечной недостаточности, панкреатита и рака поджелудочной железы [25].

Ингибиторы ДПП-4 достаточно распространены для лечения пожилых пациентов с СД 2 из-за низкого риска развития гипогликемии в сравнении с ПСМ [21]. Важно отметить, что положительной характеристикой иДПП-4 является отсутствие необходимости титровать дозу. Режимы дозирования большинства препаратов не изменяются в зависимости от возраста. Ингибиторы ДПП-4 могут уменьшать потерю мышечной массы и рассматриваются в качестве потенциальных средств лечения саркопении [26]. Большинство руководств в настоящее время рассматривают класс иДПП-4 в качестве препаратов первой линии в дополнение к терапии метформином при плохой его переносимости или в ситуации, когда высокий риск гипогликемии исключает использование ПСМ [22].

В нескольких клинических исследованиях были изучены безопасность и эффективность ингибиторов ДПП-4 в терапии пожилых лиц. Были доказаны их достаточно высокая эффективность и низкий риск гипогликемии при использовании в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, принимаемыми внутрь [18, 27]. За исключением линаглиптина, который практически не выводится через почки, для этих препаратов необходима коррекция дозы при почечной недостаточности. Были высказаны определенные опасения по поводу возможных неблагоприятных кардиальных эффектов ингибиторов ДПП-4 в исследовании SAVOR-TIMI (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus). Саксаглиптин достоверно вызывал увеличение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. В то же время, результаты исследования EXAMINE показали кардиологическую безопасность алоглиптина [28]. Результаты исследования TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) подтвердили профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина: применение данного препарата не увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2, глифлозины)

Глифлозины представляют собой препараты, снижающие уровень глюкозы крови за счет усиления ее выведения с мочой. Реализация механизмов действия происходит в области проксимальных извитых канальцев почек за счет ингибирования работы натрий-глюкозных котранспортеров (НГЛТ). До 90% глюкозы реабсорбируется в проксимальных канальцах под действием НГЛТ 2-го типа (НГЛТ-2), в то время как НГЛТ 1-го типа (НГЛТ-1) обеспечивают реабсорбцию всего 10% глюкозы, работая на уровне дистальных канальцев [5]. Глифлозины являются ингибиторами НГЛТ-2, вследствие чего их применение приводит к выраженной блокаде обратного поступления глюкозы в кровь и значительному гипогликемическому эффекту.

Глифлозины — одна из важнейших современных групп ССП для лечения СД 2 у пожилых пациентов, что связано с низким риском гипогликемии, способностью улучшать течение и прогнозы сердечно-сосудистых заболеваний, а также стойко снижать вес пациента [18, 29]. Глифлозины назначаются внутрь 1 раз в сутки, что предпочтительно для пациентов пожилого и старческого возраста в плане приверженности фармакотерапии. Пища не оказывает отрицательного воздействия на всасывание данных препаратов, что также важно для пожилых пациентов.

Распространенные НЛР ингибиторов НГЛТ-2 — увеличение частоты мочеиспускания, дегидратация, повышенный риск инфекций мочеполовых путей, особенно в контексте пациентов с инконтиненцией [25]. При этом использование именно этой группы ССП может снизить риск нефролитиаза по сравнению с аГПП-1 или иДПП-4 среди гериатрических пациентов [30]. Глифлозины могут вызывать ортостатическую гипотензию и повышать риск переломов, снижая минерализацию костей, особенно при одновременном применении с диуретиками. По данным метаанализа [31], иНГЛТ-2 негативно влияют на костный метаболизм, повышая уровень паратиреоидного гормона, С-концевых телопептидов коллагена 1 типа. Прием канаглифлозина продемонстрировал повышенный риск диабетического кетоацидоза. Эту группу ССП нельзя назначать вместе с петлевыми диуретиками и производными сульфонилмочевины [2].

Несмотря на высокую стоимость глифлозинов, их применение у пациентов с СД 2 и сопутствующей хронической болезнью почек обеспечивает определенную клиническую эффективность [32], более низкий риск гиперкалиемии в сравнении с иДПП-4 [33]. Сочетание глифлозинов с метформином хорошо переносят пациенты с СД 2 [34], но оно требует отдельного изучения в гериатрических группах.

Ингибиторы α -глюкозидазы

Ингибирование активности α -глюкозидазы, разрушающей сложные углеводы до моносахаридов, замедляет всасывание глюкозы из ЖКТ и снижает ее постпрандиальный

уровень в крови. К ингибиторам α-глюкозидазы относится препарат акарбоза.

Гипогликемический эффект акарбозы довольно слабый. Прием препарата осуществляется перед каждым приемом пищи от 3 раз в сутки. Ингибиторы α-глюкозидазы не увеличивают риск гипогликемии, не вызывают прибавку массы тела, улучшают показатели постпрандиальной гипергликемии. Они могут применяться лишь в качестве вспомогательных средств у пожилых пациентов [5]. Побочные эффекты ингибиторов α-глюкозидазы включают метеоризм и диарею. В связи с тем, что побочные эффекты являются дозозависимыми, лечение начинают с малых доз. Ингибиторы α-глюкозидазы противопоказаны больным с хроническими и острыми заболеваниями кишечника.

ВЫБОР ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Основными факторами, определяющими выбор гипогликемических средств для фармакотерапии СД 2 пациентов пожилого и старческого возраста, являются этиопатогенетические факторы и наличие коморбидной патологии. Именно эти факторы должны рассматриваться в первую очередь при выборе рациональной фармакотерапии с должной эффективностью и безопасностью. Вместе с тем необходимо учитывать возрастные функциональные изменения различных органов и систем, включая функциональную активность ЦНС. При наличии у пациентов неврологических и психических нарушений гипогликемическая фармакотерапия может усугубить их проявления.

При возрастных изменениях отмечается инволюция β-клеток поджелудочной железы и снижение их чувствительности к инкретинам, нарушается секреция инсулина. Наряду с этим у пожилых пациентов происходит постепенное снижение чувствительности тканей к инсулину. В клетках снижается активность таких метаболических процессов, как гликолиз и окислительное фосфорилирование в митохондриях. Соответственно нарушается функционирование митохондриальных структур [10, 35]. Дополнительными факторами, способствующими повышению инсулинорезистентности, является низкая физическая активность, калорийное и рафинированное питание, снижение активности транспортеров глюкозы, снижение мышечной массы тела и развитие саркопении. У данной категории пациентов чаще наблюдается постпрандиальная гипергликемия, а также повышается почечный порог для глюкозы [2].

Исходя из предполагаемых этиопатогенетических причин развития СД 2, наличия сопутствующих заболеваний

и с учетом возрастных функциональных изменений, прежде всего, эндокринной системы и ЦНС, следует осуществлять выбор средств фармакологической коррекции СД 2 у гериатрических пациентов. Применяемые сегодня в клинической практике группы гипогликемических средств существенно различаются фармакодинамикой и профилем безопасности, что позволяет выбирать препараты или их комбинации с необходимыми механизмами действия на определенные этиопатогенетические мишени и минимальными рисками негативного воздействия для гериатрических пациентов с нарушениями функции ЦНС.

Гипогликемический эффект современных сахароснижающих препаратов реализуется следующими механизмами:

- стимуляция секреции инсулина. Такое действие характерно для производных сульфонилмочевины (ПСМ), глинидов, инкретиномиметиков: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1);
- уменьшение секреции глюкагона, который контролирует 75% продукции глюкозы печенью. Описан для бигуанидов, иДПП-4, аГПП-1;
- снижение резистентности тканей к инсулину (бигуаниды, глитазоны);
- снижение всасывания глюкозы в кишечнике (ингибиторы α-глюкозидазы);
- уменьшение реабсорбции глюкозы в почках (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа — иНГЛТ-2).

Таким образом, выбор ССП для терапии гериатрического пациента с СД 2 и нарушениями функции ЦНС крайне важен как с точки зрения эффективности, так и безопасности. Принимая во внимание фармакодинамику гипогликемических средств, в гериатрической практике необходимо соблюдать ряд требований и придерживаться определенного алгоритма при выборе фармакотерапии СД 2 [36]. У пожилых больных СД 2 с неврологическими и психическими нарушениями оптимальный выбор сахароснижающей фармакотерапии должен характеризоваться:

- удобным режимом дозирования. Оптимальным считается пероральный прием препаратов 1 раз в сутки. Это особенно важно для гериатрических пациентов, имеющих низкую приверженность лечению, в том числе вследствие снижения когнитивных функций и развития деменции;
- минимальным риском развития гипогликемии. Эпизоды гипогликемии ассоциируются с ухудшением прогноза, в том числе увеличением риска неблагоприятных нервно-психических и сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, снижение функциональной активности, нарушение когнитивных функций, деменция, панические атаки, синдром старческой астении и др.) [1];

Таблица 1. Сравнительный профиль безопасности гипогликемических средств

Table 1. Comparative safety profile of hypoglycemic agents

МНН	Режим дозирования	Нефро-, гепато-, кардиотоксичность	Риск гипогликемии	Нерациональные комбинации	Риск переломов костей	Влияние на массу тела	Редкие, но опасные НЛР
Бигуаниды							
Метформин	1–3 р/сут	противопоказан при почечной и печеночной недостаточности, ХСН III–IV стадии	низкий	–	–	↓ показан при ИзМТ и ожирении	риск лактацидоза, риск дефицита вит В12
Тиазолидиндионы (ТЗД) — глитазоны							
Пиоглитазон Росиглитазон*	1 р/сут	кардиотоксичность	низкий	ТЗД + инсулин	↑	↑	периферические отеки
Производные сульфонилмочевины (ПСМ)							
Глибенкламид Гликвидон Гликлазид Глимепирид Глипизид*	1–2 р/сут	могут усугублять течение ХСН	высокий, особенно у глибенкламида	ПСМ + глинид; ПСМ + ПСМ	–	↑	–
Меглитиниды — глиниды							
Репаглинид Натеглинид *	3–4 р/сут перед едой	кардиотоксичны	высокий	–	–	↑	–
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)							
Дулаглутид Ликсисенатид Лираглутид Семаглутид Тедулутид Эксенатид	п/к 1 р/нед. п/к 1 р/сут п/к 1 р/сут п/к 1 р/нед., таб. 1 р/сут п/к 1 р/сут п/к 2 р/сут — 1 р/нед.	показаны при ССЗ, диабетической нефропатии	низкий	аГПП-1 + иДПП-4	↑	↓ рекомендованы при ИзМТ, ожирении	панкреатит
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) — глиптины							
Алоглиптин Вилдаглиптин Гемиглиптин Гозоглиптин Линаглиптин Саксаглиптин Ситаглиптин Эвоглиптин	1 р/сут	безопасны при ССЗ и ХБП (кроме саксаглиптина)	низкий	иДПП-4 + аГПП-1	–	–	панкреатит
Ингибиторы натрий–глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2) — глифлозины							
Дапаглифлозин Ипраглифлозин Канаглифлозин Лусеоглифлозин Эмпаглифлозин Эртуглифлозин	1 р/сут	благоприятны при ССЗ, ХСН и ХБП	низкий	–	осторожно при риске переломов	↓ рекомендованы при ожирении	инфекции МПС, гиповолемия
Ингибиторы альфа-глюкозидазы							
Акарбоза*	3 р/сут	–	низкий	–	–	–	–

Примечание. * — в настоящее время отсутствуют в Госреестре ЛС РФ; «—» — не влияют; ↑ — повышают; ↓ — снижают; ИзМТ — избыточная масса тела; МНН — международное непатентованное название; МПС — мочеполовая система; НЛР — нежелательные лекарственные реакции; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистая система; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note. * Currently not listed in the Russian National Register of Medicines; “—” no effect; ↑ increase; ↓ decrease; ИзМТ, overweight; МНН, international non-proprietary name; МПС, urogenital system; НЛР, adverse drug reactions; ССЗ, cardiovascular diseases; ССС, cardiovascular system; ХБП, chronic kidney disease; ХСН, chronic heart failure.

- отсутствием нефро-, гепато- и кардиотоксичности. Фармакотерапия у пожилых пациентов нередко осложняется развитием токсических эффектов, что связано с нарушением фармакокинетики и фармакодинамики препаратов на фоне возрастных изменений [21];
- низкой вероятностью возникновения лекарственных взаимодействий. Возникновение нежелательных эффектов вследствие полипрагмазии оказывает отрицательное влияние на качество жизни человека, приводит к снижению эффективности и безопасности сахароснижающей терапии [2];
- рациональным сочетанием гипогликемических средств. Зачастую терапия СД 2 требует применения более одного ССП, в этом случае следует избегать нерациональных комбинаций.

Применение ССП при лечении СД 2 у гериатрических пациентов в условиях коморбидной патологии и нарушений функции ЦНС всегда сопряжено с большим количеством рисков и опасных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [17]. У такой категории пациентов для коррекции функциональных нарушений часто используют ноотропные средства, антигипоксанты, метаболические корректоры [37–40]. Отмечено, что риски фармакотерапии возрастают по мере увеличения числа одновременно применяемых препаратов (полипрагмазия), а также пропорционально возрасту стареющего человека. Сравнительный профиль безопасности гипогликемических средств представлен в таблице 1.

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Для предотвращения нежелательных лекарственных реакций и минимизации рисков фармакотерапии СД 2, в том числе связанных с неврологическими и психическими нарушениями, в гериатрической практике при назначении сахароснижающих препаратов любой фармакологической группы необходимо придерживаться ряда общих принципов [41–43]. Основные из них, на наш взгляд, следующие.

1. Начинать лечение с малых доз, постепенно увеличивая до терапевтических путем мониторинга уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина.
2. Использовать удобные для приема пожилыми пациентами лекарственные формы, предпочтительнее энтеральные (таблетки).
3. Выбирать 1-кратный режим дозирования лекарственных средств в сутки.
4. При необходимости назначения нескольких лекарственных препаратов использовать фиксированные комбинации сахароснижающих средств с однократным приемом, что повышает комплаентность пациентов.

5. Минимизировать вероятность развития гипогликемий, выбирая безопасные в этом отношении препараты.
6. Не допускать прогрессирования возрастных функциональных нарушений и симптомов сопутствующей патологии.
7. Исключить фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия гипогликемических средств с лекарственными препаратами других фармакотерапевтических групп, применяемых с корригирующей целью, а также для лечения коморбидных заболеваний.
8. Минимизировать риск полипрагмазии.
9. Постоянный мониторинг эффективности и безопасности фармакотерапии, контроль и профилактика развития НЛР.
10. В целях улучшения качества жизни и уменьшения риска развития НЛР у пациентов пожилого и старческого возраста при фармакотерапии СД 2 возможна тактика депрескрайбинга (процесс, обратный назначению лекарств, то есть планомерная и продуманная отмена препарата с постепенным снижением его дозы) [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор гипогликемических средств для лечения СД 2 у гериатрических пациентов с неврологическими и психическими нарушениями должен основываться не только на знании фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, но и обязательно учитывать ассоциированные с возрастом нейромедиаторные и нейрометаболические изменения в ЦНС. Применяемые у пожилых пациентов для лечения СД 2 и сопутствующей патологии препараты не должны снижать мозговую гемодинамику и микроциркуляцию и не оказывать негативного влияния на медиаторно-метаболические процессы. Систематизация и анализ данных литературы о возможных рисках и НЛР сахароснижающей фармакотерапии показали, что в настоящее время на фармацевтическом рынке не существует оптимального гипогликемического средства для гериатрических пациентов.

Для людей пожилого и старческого возраста препаратом выбора с наименьшими рисками развития нежелательных реакций при лечении диабета 2 типа является метформин. Однако даже метформин имеет ограничения для пациентов с саркопенией. Имеются перспективы применения современных групп сахароснижающих препаратов, таких как инкретиномиметики и глифлозины. Инкретиномиметики представляют собой относительно безопасные лекарственные средства. Но ингибиторы ДПП-4 могут оказаться недостаточно эффективными в достижении нормогликемии. Агонисты ГПП-1 снижают массу тела, характеризуются высоким риском желудочно-кишечных расстройств и переломов костей и чаще всего выпускаются в инъекционной форме. Глифлозины, имея ряд серьезных

достоинств, повышают риск урогенитальных инфекций, могут негативно влиять на диурез и артериальное давление. Также ограничением в применении современных групп гипогликемических средств в гериатрической практике может стать высокая цена, так как экономическая доступность препаратов для граждан пенсионного возраста имеет немаловажное значение.

Производные сульфонилмочевины, глитазоны и глиниды не показаны пожилым людям. Они опасны высоким риском гипогликемии, что особенно критично для пациентов старше 65 лет с нарушениями функции ЦНС, а также могут повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Глитазоны ограничены в применении у пожилых из-за риска переломов костей и обострения ХСН.

Таким образом, вопросы выбора лекарственных средств для эффективной и безопасной фармакотерапии СД 2 в гериатрической практике, учитывающей коморбидность и возрастные функциональные изменения, во многом остаются нерешенными и заслуживают дальнейшего изучения. Минимизация рисков фармакотерапии без потери эффективности и высокой комплаентности может быть достигнута при соблюдении общих принципов фармакотерапии СД 2 у гериатрических пациентов. Для объективной оценки эффективности и безопасности гипогликемической фармакотерапии пожилых больных необходимы фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Е. Новиков — разработка общей концепции; В.Е. Новиков, К.Д. Загнет, Е.В. Пожилова — анализ данных, написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции,

проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. V.E. Novikov: conceptualization; V.E. Novikov, K.D. Zagnet, E.V. Pozhilova: data analysis, writing—original draft. All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The source of financing. The authors state that there is no external funding for the study

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement. Data generated in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YV, et al. Deprescribing of glucose-lowering medications in the elderly. *Clinical Pharmacology Therapy*. 2019;28(3):62–67. doi: 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67 EDN: ESMXQA
2. Akhundova KhR, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Geriatric aspects of diabetes mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):250–259. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259 EDN: BOITSU
3. Gadó K, Tabák GÁ, Vingender I, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly - Special considerations. *Physiol Int*. 2024;111(2):143–164. doi: 10.1556/2060.2024.00317 EDN: NSROXL
4. Glinkina IV, Balashova AV, Shyman AS, et al. Factors determining the clinical significance of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical*

Council. 2021;(7):56–67. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-56-67 EDN: KPXUDT

5. Zyryanov SK, Butranova OI. *Glucose-lowering drugs in geriatrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 208 p. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-8163-9-HAG-2024-1-208 EDN: CNBVBD

6. Novikov VE. *Possibilities of pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency*. Moscow: RITM; 2024. 148 p. (In Russ.)

7. Novikov VE, Levchenkova OS. Perspectives of use of inducers of the hypoxia adaptation factor in therapy of ischemic diseases. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2014;(5):132–138. EDN: TKZNBL

8. Novikov VE, Levchenkova OS. Erythropoietin and vascular endothelial growth factor level in normoxia and in cerebral ischemia

- under pharmacological and hypoxic preconditioning. *Biomedical Chemistry*. 2020;66(4):339–344. doi: 10.18097/PBMC20206604339 EDN: XDXCUG
9. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase in mechanisms of cell adaptation and its pharmacological regulation. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2016;15(1):14–22. EDN: VVVMDB
 10. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase and its role in the mechanisms of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(2):38–46. doi: 10.17816/RCF14238-46 EDN: WFETDV
 11. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency: possible approaches. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2024;15(1):23–32. doi: 10.17816/phbn626125 EDN: ZZEGEE
 12. Novikov VE. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 1. physiological and pathogenetic targets for pharmacological neuroprotection). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(1):35–47. doi: 10.37903/vsgma.2024.1.5 EDN: GSQPVA
 13. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 2. possible approaches to pharmacological neuroprotection). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(2):54–64. doi: 10.37903/vsgma.2024.2.6 EDN: CLCRVT
 14. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 3. justification of the choice and pharmacodynamics of drugs for blockade of ischemic cascades). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(3):47–60. doi: 10.37903/vsgma.2024.3.6 EDN: DZGXGB
 15. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN, et al. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):31–42. doi: 10.7816/RCF17431-42 EDN: SHCYZM
 16. Verbovov AF, Verbovaya NI, Dolgikh YA. Fixed combinations of glucose-lowering drugs in type 2 diabetes treatment. *Medical Council*. 2022;16(23):199–204. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-199-204 EDN: INPBCB
 17. Khokhlov AL, Gorelov KV, Rybachkova YV. To the assessment of the use of sugar-reducing drugs from the position of safety. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):41–48. doi: 10.37489/2949-1924-0006 EDN: KSUVVY
 18. Bulgakova SV, Dolgikh YA, Sharonova LA, et al. Problems of choosing hypoglycemic therapy in elderly patients (literature review). *Advances in Gerontology*. 2023;36(1):115–125. doi: 10.34922/AE.2023.36.1.015 EDN: KLBGBG
 19. Pereverzev AP, Ostroumova OD, Tkachev ON. Potential drug interactions of oral hypoglycemic drugs that increase the risk of hypoglycemia. *Pharmateca*. 2019;26(4):96–99. doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.96-99 EDN: DOJRMJ
 20. Chernikova NA, Knyshenko OA. Current management of type 2 diabetes mellitus: what to pay attention to in outpatient settings. *Doctor.Ru*. 2021;20(2):40–44. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-40-44 EDN: DVNVUG
 21. Misnikova IV, Kovaleva YA, Gubkina VA, et al. Gliclazide mr in the structure of antihyperglycemic therapy according to the data of Moscow region diabetes register. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):166–173. doi: 10.14341/DM12799 EDN: TTJSUN
 22. Seaquist ER, Phillips LS, Ghosh A, et al. Glycemia reduction in type 2 diabetes-Hypoglycemia outcomes. *PLoS One*. 2024;19(11):e0309907. doi: 10.1371/journal.pone.0309907 EDN: VIHJFL
 23. Mohamed AJ, AlSaffar AH, Mohamed AA, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on renal functions and diabetic nephropathy. *Cureus*. 2024;16(10):e71739. doi: 10.7759/cureus.71739 EDN: NUZDOA
 24. Lisco G, Bartolomeo N, De Tullio A, et al. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists boost erectile function in men with type 2 diabetes mellitus complaining of erectile dysfunction: a retrospective cohort study. *Andrology*. 2024;12(3):633–642. doi: 10.1111/andr.13519 EDN: SNUMJY
 25. Demidova TY, Skuridina DV. The role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes mellitus. *Russian Medical Journal*. 2021;29(2):31–36. EDN: FCPYMN
 26. Zhang Y, Zhang K, Huang S, et al. Sarcopenia in type 2 diabetes mellitus. *Medicine*. 2024;103(16):e37666. doi: 10.1097/MD.00000000000037666 EDN: ESGJBY
 27. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1130625. doi: 10.3389/fmobi.2023.1130625 EDN: ALCFPW
 28. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure outcomes in type 2 diabetes taking alogliptin. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X EDN: VBMHSZ
 29. Singh LG, Ntelis S, Siddiqui T, et al. SGLT2 inhibitors continuation from outpatient to inpatient setting. *Diabetes Care*. 2024;47(6):933–940. doi: 10.2337/dc23-1129 EDN: NTCAHU
 30. Paik JM, Tesfaye H, Curhan GC, et al. SGLT2 inhibitors and nephrolithiasis risk. *JAMA Intern Med*. 2024;184(3):265–274. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.7660 EDN: HQNQXG
 31. Wang J, Li X, Li Y, et al. SGLT2 inhibitors effects on bone metabolism. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):52. doi: 10.1186/s12902-024-01575-8 EDN: PIBIPK
 32. Chitpim N, Leelahavarong P, Prawjaeng J, et al. Cost-utility of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes with CKD. *Sci Rep*. 2025;15(1):249. doi: 10.1038/s41598-024-81747-7 EDN: TBXMHG
 33. Fu EL, Mastrorilli J, Bykov K, et al. Hyperkalemia risk after initiating SGLT-2 inhibitors, GLP1 agonists or DPP-4 inhibitors in CKD and diabetes. *Kidney Int*. 2024;105(3):618–628. doi: 10.1016/j.kint.2023.11.025 EDN: FVNQRW
 34. Guo L, Wang J, Li L, et al. Safety of dapagliflozin plus metformin in Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;219:111959. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111959 EDN: PDODWS
 35. Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. The mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its pharmacological modulators. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):29–36. doi: 10.17816/RCF14129-36 EDN: VVEOFT
 36. *Algorithms for Specialized Medical Care for Diabetes Patients*. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Eds. Moscow: Pechatnykh Del Master; 2023. 11. 231 p.
 37. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial dysfunctions. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(1):41–55. EDN: TMVTOL
 38. Pozhilova EV, Novikov VE. Pharmacodynamics and clinical use of ACTH4-10 neuropeptide. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):76–86. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10 EDN: IUZEXY

- 39.** Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Pharmacological preconditioning: opportunities and prospects. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(2):36–49. doi: 10.37903/vsgma.2020.2.6 EDN: OMTYRF
- 40.** Ponomareva NS, Novikov VE, Pozhilova EV. Prospects of pharmacological regulation of aquaporin function in CNS diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):35–48. doi: 10.17816/RCF21135-48 EDN: UNKYAO
- 41.** Sychev DA, Tkacheva ON, Kotovskaya YV, et al. *Pharmacotherapy in Elderly Patients*. Moscow: CONGRESSKHM; 2024. 124 p. (In Russ.) ISBN 978-5-6052709-2-8
- 42.** Koteshkova OM, Demidov NA, Antsiferov MB, et al. The use of combination drugs for the treatment of patients with type 2 diabetes. *The Journal of General Medicine*. 2020;(2):25–30. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12208 EDN: DBHEHU
- 43.** Sorokina YA, Gavrilova DM, Kopylova MV, et al. Fixed combinations for sugar-decreasing preparations: application standards in the Russian federation, USA and Europe. *International Research Journal*. 2018;78(12):173–176. doi: 10.23670/IRJ.2018.78.12.031 EDN: ILXPWV
- 44.** *Elderly Patient in General Practice: Physician's Guide*. Frolova EV, Kuznetsova OY, Eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 480 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-7566-9

ОБ АВТОРАХ

***Василий Егорович Новиков**, д-р мед. наук, профессор; Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028; e-mail: novikov.farm@yandex.ru

Ксения Дмитриевна Загнет, ассистент; ORCID: 0000-0003-0761-7129; eLibrary SPIN: 9179-0791; e-mail: zagnet@smolgmu.ru

Елена Васильевна Пожилова, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-7372-7329; eLibrary SPIN: 6371-6930; e-mail: farmfpk@smolgmu.ru

AUTHORS INFO

***Vasiliy E. Novikov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; Smolensk State Medical University; address: 28, Krupskaya st., Smolensk, 214019, Russia; ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028; e-mail: novikov.farm@yandex.ru

Ksenia D. Zagnet, Assistant Lecturer; ORCID: 0000-0003-0761-7129; eLibrary SPIN: 9179-0791; e-mail: zagnet@smolgmu.ru

Elena V. Pozhilova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-7372-7329; eLibrary SPIN: 6371-6930; e-mail: farmfpk@smolgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author