Депрескрайбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы

О.Н. Ткачева, О.Д. Остроумова, Ю.В. Котовская, Г.С. Краснов,
А.И. Кочетков, А.П. Переверзев

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Для корреспонденции:
О.Д. Остроумова
Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, ул. 1-я Леонова, 16.
ostroumova.olga@mail.ru.

Для цитирования:
Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. и др. Депрескрайбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы. Клин фармакол тер 2019;28(3):62-67.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67.

Сахарный диабет — тяжелое хроническое заболевание, которое снижает качество жизни пожилого человека и диктует необходимость назначения сахароснижающих препаратов. Одним из осложнений сахароснижающей терапии являются эпизоды гипогликемии, развитие которых ассоциируется с ухудшением прогноза, в том числе увеличением риска смерти и падений, снижением функциональной активности, нарушением когнитивных функций и др. Депрескрайбинг — это планируемый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема препаратов, которые могут вызывать нежелательные явления и/или не дают каких-либо дополнительных положительных эффектов. Депрескрайбинг наиболее актуален при наличии нескольких заболеваний и полипрагмазии, которая характерна для пожилых людей. В обзоре литературы рассматриваются риск гипогликемии на фоне сахароснижающей терапии, возможные показания для депрескрайбинга сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа, анализируются имеющиеся рекомендации по тактике депрескрайбинга сахароснижающих препаратов, приведены результаты систематического поиска доказательств эффективности и безопасности депрескрайбинга сахароснижающих лекарственных средств.

Ключевые слова. Сахарный диабет, сахароснижающие препараты, гипогликемия, депрескрайбинг, полипрагмазия, пожилой возраст, гериатрия.

По данным Российского регистра, на 31.12.2017 в Российской Федерации было зарегистрировано 4 498 955 больных сахарным диабетом (СД), или 3,06% населения нашей страны [1]. Большинство из них (92%) составляют пациенты с СД 2 типа, в то время как СД 1 типа страдают

только 6% больных [2]. Известно, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2 типа, поэтому фактическое число пациентов может достигать 8-9 млн человек, или 6% населения [2].

Распространенность СД 2 типа значительно выше у людей пожилого и старческого возраста [1]. Так, по данным российского исследования NATION [1], распространенность СД 2 типа среди мужчин и женщин в возрасте 65-69 лет составляла 5,6% и 9,9%, соответственно, в возрасте 70-74 года — 4,5% и 7,8%, в возрасте 75-79 лет — 4,7% и 6,2%, в то время как в возрасте до 45 лет она не превышает 1,2%. В странах Европы и США наблюдаются сходные закономерности. По данным совместного доклада Международной ассоциации геронтологов и гериатров (International Association of Gerontology and Geriatrics, IAGG), Европейской рабочей группы по диабету у пожилых (The European Diabetes Working Party for Older People, EDWPOP) и Международной группы экспертов по диабету (International Task Force of Experts in Diabetes), примерно каждый пятый человек пожилого возраста страдает СД и столько же имеют недиагностированный СД [2].

Лечение сахарного диабета — одна из наиболее затратных статей бюджета здравоохранения в Российской Федерации. Так, в 2017 году объем рынка сахароснижающих препаратов составил примерно 11 612,5 млн рублей [3]. В США в 2012 году в целом на лечение СД было потрачено 245 миллиардов долларов [4], в Италии в 2014 году — около 20,3 миллиардов евро [5].

В российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД отдельно подчеркивается необходимость снижения риска гипогликемии и подробно описаны действия врача при зафиксирован-

ных эпизодах гипогликемии, но отсутствуют четкие рекомендации по их профилактике [6]. Предупреждение гипогликемии имеет важное значение не только с медицинской, но и экономической точки зрения, так как повторные гипогликемические эпизоды у больных СД ассоциируются со значительным увеличением затрат на лечение [7].

Гипогликемия

Согласно российским алгоритмам [6], под клинически значимой гипогликемией, требующей немедленного купирования, подразумевается снижение уровня глюкозы плазмы $<3,0$ ммоль/л, сопровождающееся или не сопровождающееся клиническими симптомами. У пожилых пациентов с СД 2 типа частота гипогликемии выше, чем у пациентов молодого и среднего возраста [8]. Так, в наблюдательном исследовании P.Bramlage и соавт. [9], в которое были включены 3 810 пациентов с СД 2 типа, по крайней мере один эпизод гипогликемии любой тяжести за последние 12 мес был зарегистрирован у 11% участников. У пациентов в возрасте ≥ 70 лет гипогликемические состояния развивались чаще, чем у больных в возрасте <60 лет (12,8% и 9,0%, соответственно; $p<0,01$) [9]. По данным рандомизированных клинических исследований ACCORD [10] и VADT [11], эпизоды гипогликемии наблюдаются у 16% и 21% больных СД 2 типа, соответственно.

Частые эпизоды гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста могут привести к опасным последствиям [12,13], в том числе повышению риска смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, нарушений ритма), падений и переломов, деменции, панических атак, синдрома старческой астении, инвалидности, частичной или полной зависимости от окружающих людей, снижению когнитивных функций.

Тесная связь между эпизодами гипогликемии и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти была убедительно доказана в исследовании ACCORD [10], в котором смертность пациентов с СД 2 типа и эпизодами тяжелой гипогликемии была в 3 раза выше, чем пациентов с СД 2 типа без эпизодов тяжелой гипогликемии. Исследование ACCORD было прекращено досрочно из-за значительного увеличения смертности от всех причин (22%) и сердечно-сосудистой смертности (35%) в группе пациентов, у которых старались достичь более жесткого контроля гликемии. Ухудшение прогноза связывают именно с повышенной частотой гипогликемических эпизодов на фоне более «интенсивной» сахароснижающей терапии. В то же время связь между наличием эпизодов гипогликемии и повышением сердечно-сосудистого риска не была обнаружена в других рандомизированных клинических исследованиях [12].

Гипогликемия и гериатрические исходы

Падения. Гипогликемия приводит к значительному увеличению риска случайных падений у пациентов с СД

(скорректированное отношение шансов [ОШ] 1,36, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,13-1,65, $p<0,001$) [13]. При этом риск падений у пожилых больных СД (≥ 65 лет) примерно в два раза выше, чем у пациентов более молодого возраста. В другом исследовании эпизоды гипогликемии также были статистически значимым фактором риска падений у пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа [14].

Снижение функциональной активности. В тайваньском исследовании у пожилых пациентов (средний возраст $77,5\pm 10,9$ лет; СД 2 типа у 35,5%), проживающих в учреждениях долгосрочного ухода, эпизоды гипогликемии ассоциировались с инвалидизацией и сниженной функциональной активностью. Полная потеря автономности, определяемая как значение индекса Бартел менее 30, у пациентов с эпизодами гипогликемии встречалась чаще, чем у лиц без гипогликемии (69,2% и 50,0%, соответственно) [15]. Среди американцев, проживающих в домах для престарелых (средний возраст 80 ± 9 лет), риск снижения функциональной активности или смерти в течение 2 лет у пациентов с уровнем HbA_{1c} 8,0-8,9% был достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем HbA_{1c} 7,0-7,9% (относительный риск [ОР] 0,88; 95% ДИ 0,79-0,99%) [16]. По данным ретроспективного анализа данных Medicare (361 210 больных в возрасте ≥ 65 лет с СД, получающих сахароснижающие препараты), у пациентов с эпизодами гипогликемии переломы, связанные с падением, за предыдущий год встречались достоверно чаще, чем у пациентов без гипогликемических состояний (5,24% и 2,67%, соответственно; $p<0,001$). Наличие эпизодов гипогликемии было ассоциировано с увеличением риска падений и переломов на 70% (ОР 1,7, 95% ДИ 1,58-1,83) [17].

Деменция. В проспективном исследовании Health ABC [18] у пожилых больных СД 2 типа, перенесших по крайней мере один эпизод гипогликемии, было выявлено двукратное повышение риска развития деменции по сравнению с пациентами без подтвержденных эпизодов гипогликемии (34,4% и 17,6%, соответственно; $p<0,001$). Сходные результаты получены в проспективном наблюдательном корейском исследовании, в котором обнаружена линейная зависимость между количеством эпизодов гипогликемии и риском развития деменции (период наблюдения около 3,5 лет) [19]. После внесения поправки на данные анамнеза и лекарственные препараты было показано, что у больных, перенесших по крайней мере один эпизод гипогликемии, риск развития деменции повышен в 2,7 раза (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,08-6,69).

В исследовании ACCORD [20] была выявлена двусторонняя связь между деменцией и гипогликемией: деменция вызывала увеличение риска развития гипогликемии и наоборот. Эти данные подтверждаются результатами других исследований [21,22]. У пациентов с деменцией и СД 2 типа, получавших лечение препаратами инсулина или сульфонилмочевинами, частота тяжелой гипогликемии, требующей медикаментозной коррекции, и гипогликемической комы была достовер-

но выше, чем у больных СД 2 типа без деменции (соответственно, $14,8 \pm 0,6$ и $10,4 \pm 0,2$ случая на 100 пациентов-лет, $p < 0,001$, и $7,6 \pm 0,4$ и $3,9 \pm 0,1$ случая на 100 пациентов-лет, $p < 0,001$). В этом исследовании большинство больных страдали сосудистой деменцией [21]. В крупном исследовании, в которое были включены 479 900 больных в возрасте ≥ 65 лет с СД, гипогликемия у пациентов с деменцией и когнитивными нарушениями, принимавших инсулин, встречалась достоверно чаще (26,5% и 19,5%, соответственно), чем у больных с нормальной когнитивной функцией (14,4%) [22]. Риск развития гипогликемии был достоверно повышен как у больных с деменцией (скорректированное ОШ 1,58, 95% ДИ 1,53-1,62), так и у пациентов с недементными когнитивными нарушениями (скорректированное ОШ 1,13, 95% ДИ 1,08-1,18). Повышение риска развития гипогликемии у больных СД 2 типа, страдающих деменцией, связано с нарушением приверженности к приему сахароснижающих препаратов.

Синдром старческой астении. Старческая астения — гериатрический синдром, характеризующийся возрастным снижением физиологического резерва и приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и увеличению риска потери автономности и смерти [23]. Пациентов со старческой астенией называют “хрупкими”. Связь между эпизодами гипогликемии и старческой астенией, вероятно, является двухсторонней [8]. С одной стороны, у пожилых пациентов с СД и/или гипергликемией повышен риск развития старческой астении [24]. В проспективном американском исследовании у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, которых наблюдали в течение в среднем 4,8 лет, частота развития синдрома старческой астении составила 37,0% у больных СД и 30,4% у пациентов без СД (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,19-1,94) [25]. В испанском когортном наблюдательном исследовании у пациентов в возрасте ≥ 60 лет, которых наблюдали в течение в среднем 3,5 лет, частота развития синдрома старческой астении при наличии СД также была выше, чем у пациентов без СД (11,3% и 5,4%, соответственно) [26]. При этом у больных СД уровни HbA_{1c} , которые были как выше, так и ниже медианы (7,6%), ассоциировались с повышенным риском развития синдрома старческой астении [25]. В проспективном исследовании у женщин в возрасте 70-79 лет уровень $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ был ассоциирован с трехкратным повышением риска развития синдрома старческой астении в течение 8-летнего периода наблюдения по сравнению с таковым у женщин с уровнем $HbA_{1c} < 5,5\%$ [27]. С другой стороны, синдром старческой астении, особенно саркопения и/или деменция, является фактором риска гипогликемии, что замыкает порочный круг [8].

Учитывая вышеизложенное, оценка риска гипогликемии является одной из важных задач при выборе тактики ведения пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, а также при выборе сахароснижающих лекарственных средств (ЛС). Одним из спосо-

бов снижения риска развития гипогликемических эпизодов у данной категории пациентов является депреск-райбинг.

Депреск-райбинг сахароснижающих препаратов

Депреск-райбинг — это планируемый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема препаратов, которые могут вызывать нежелательные явления и/или не дают каких-либо дополнительных положительных эффектов [28]. Главная цель депреск-райбинга сахароснижающих ЛС — снижение риска гипогликемии [29]. Депреск-райбинг сахароснижающих ЛС в наиболее продуманных канадских рекомендациях представлен в следующих формах (в скобках указана сила рекомендаций по GRADE) [29]:

- Снижение дозы или отмена сахароснижающих препаратов, применение которых ассоциировано с более высоким риском развития эпизодов гипогликемии (сильная рекомендация с невысокой доказательной базой). Отмена препарата может быть выполнена либо путем немедленного прекращения приема препарата, либо путем постепенного снижения дозы (tapering).
- Замена сахароснижающего препарата, оказывающего негативное действие на организм пациента или увеличивающего риск развития осложнений, в том числе гипогликемических эпизодов, на другой сахароснижающий препарат с более низким риском развития неблагоприятных явлений, в том числе гипогликемий (сильная рекомендация по GRADE).
- Индивидуализация целей контроля гликемии у пациентов с синдромом старческой астении и/или с деменцией и/или с низкой ожидаемой продолжительностью жизни (рекомендованы более высокие целевые уровни показателей углеводного обмена), что обуславливает необходимость деинтенсификации сахароснижающей терапии (депреск-райбинг сахароснижающих препаратов).

План постепенной отмены сахароснижающих ЛС разрабатывают совместно с пациентом и/или его родственниками (лицами, осуществляющими уход за пациентом) [29]. Необходимо выделить пороговые значения уровня глюкозы в плазме крови и HbA_{1c} , которые будут использованы, в частности, для возврата к предыдущей дозе препарата. К сожалению, литературные данные в настоящее время не позволяют рекомендовать стандартные оптимальные схемы отмены сахароснижающих препаратов. Возможна отмена сахароснижающего препарата без предварительного снижения дозы, если уровень HbA_{1c} существенно ниже целевых значений или существует высокий риск возникновения гипогликемии. Если врачу или пациенту комфортнее постепенно снижать дозы сахароснижающих препаратов, то можно использовать ступенчатую схему их отмены со снижением дозы каждые 1-4 недели до минимальной с последующей полной отменой препарата, если в этом есть необходимость [29]. Доза сахароснижающего препарата может быть увеличена или прием препарата может быть возобновлен, если уровень глюкозы в крови сохраняет-

ся выше 12-15 ммоль/л и/или имеются клинические симптомы гипергликемии [29].

В канадских алгоритмах по депрескрайбину сахароснижающих препаратов предусматривается мониторинг его эффективности и безопасности. Как известно, изменение уровня глюкозы в крови обычно происходит в течение нескольких дней при изменении дозы инсулина и большинства других сахароснижающих препаратов, хотя для тиазолидиндионов этот период может увеличиваться до 12 недель [29]. В течение первых 1-2 недель после снижения дозы или отмены препарата контроль уровня глюкозы в плазме крови следует проводить часто. Частота мониторинга зависит от специфических для пациента факторов, таких как прием других лекарственных средств, риск гипогликемии или гипергликемии (например, при лечении инсулином требуется более частый контроль гликемии, чем при лечении другими сахароснижающими препаратами). Пациенты и их родственники должны быть информированы о симптомах гипергликемии и предупреждены о том, что они должны сообщить об этих симптомах лечащему врачу. Динамику уровня HbA_{1c} необходимо оценивать через 3 месяца. Также в канадских алгоритмах по депрескрайбину сахароснижающих препаратов описаны действия врача и пациента в случае развития гипергликемии. В частности, указано, что если симптомы гипергликемии развиваются после снижения дозы или отмены сахароснижающего ЛС, то может быть начат (возобновлен) прием препарата, характеризующегося минимальным риском развития гипогликемии (например, метформина), в минимальной дозе. Также в протоколе подчеркивается важность обучения пациента и/или его родственников, например, в специальных школах или с помощью адаптированных материалов по лечению СД и/или по депрескрайбину сахароснижающих ЛС.

Обзор исследований по депрескрайбину сахароснижающих средств

Канадские алгоритмы по депрескрайбину сахароснижающих ЛС опираются на систематический обзор D. Black. и соавт. [30], хотя последние признали его бесполезным на основании двух проспективных сравнительных исследований [31,32]. S. Aspinall и соавт. [31] изучали результаты вмешательства, направленного на замену глибенкламида на более безопасные сахароснижающие препараты, реже вызывающие гипогликемию, например, глипизид, у 4368 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с сывороточным уровнем креатинина ≥ 2 мг/дл. Вмешательство предполагало распространение информации среди фармацевтов о повышенном риске развития тяжелой гипогликемии при лечении глибенкламидом, особенно у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин, а также предоставление им списка больных пожилого возраста с нарушением функции почек, которым был назначен этот препарат. Контрольную группу составили 1886 пациентов, у которых имелись те же основания для прекращения приема гли-

бенкламида. Частота прекращения приема глибенкламида в течение первых трех месяцев в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной. У пациентов основной группы, которые прекратили приема глибенкламида или заменили его на другой препарат, а также больных, продолжавших прием этого препарата, средние уровни HbA_{1c} существенно не изменились. В основной группе частота гипогликемии до и после вмешательства составила 0,093 и 0,070 на 1000 пациенто-дней, соответственно ($p=0,10$). Тем не менее, у 644 пациентов с более тяжелым нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥ 3 мг/дл) было выявлено достоверное снижение частоты гипогликемии с 0,169 до 0,039 на 1000 пациенто-дней ($p=0,003$). Таким образом, указанное выше вмешательство у пожилых пациентов с нарушением функции почек привело к сокращению приема глибенкламида, что не отразилось на контроле гликемии.

Исследование P.Sjöblom и соавт. [32] характеризуется уникальным подходом к депрескрайбину: отмена всех пероральных сахароснижающих ЛС и снижение дозы/отмена инсулина (если доза инсулина ≤ 20 ЕД/сут – отмена, если > 20 ЕД – снижение дозы вдвое). Также его особенность заключается в том, что основная группа (32 пациента с СД 2 типа в возрасте в среднем $84,4 \pm 6,8$ лет) была несопоставима с группой сравнения, которую составили пациенты с СД 1 типа ($n=66$, средний возраст $84,0 \pm 9,6$ лет). Представители обеих групп жили в домах для престарелых. Через 6 месяцев в основной группе смертность от всех причин была достоверно ниже, чем в группе сравнения: 16% (5/32) и 21% (14/66), соответственно (ОР 0,74, 95% ДИ 0,29-1,87). На фоне вмешательства было отмечено статистически значимое повышение уровня HbA_{1c} с $5,2 \pm 0,4\%$ до $5,8 \pm 1,1\%$ ($p=0,007$), в то время как в группе сравнения он снизился с $7,1 \pm 1,6\%$ до $6,6 \pm 1,4\%$ ($p=0,004$). У 3 пациентов после отмены сахароснижающих препаратов было отмечено ухудшение самочувствия и повышение уровня глюкозы крови до 16,6-18,3 ммоль/л, в связи с чем им была вновь назначена ранее отмененная сахароснижающая терапия. Данные по частоте гипогликемии в двух группах не приведены.

Канадские эксперты признали, что депрескрайбину сахароснижающих препаратов путем замены одного ЛС на другое безопасен, а выбор препарата, обладающего наименьшим риском развития гипогликемии, – рациональный метод депрескрайбинга противодиабетических средств.

Однако приведенных данных не вполне достаточно для экспертного заключения. В связи с этим нами был проведен систематический поиск исследований по ключевым словам “*deprescribing*” и “*deprescribing*” в базах данных Pubmed и elibrary. В обзор включали исследования, в которых производился либо изолированный депрескрайбину сахароснижающих средств, либо полидепрескрайбину с выделением подгруппы сахароснижающих средств. Среди 431 ссылки были отобраны 6 исследований [33-35, 37-39], в том числе 1 ран-

домониторизованное контролируемое исследование, 1 нерандомизированное сравнительное исследование и 4 неконтролируемых исследования.

В кластерном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (D-PRESCRIBE) [33] была продемонстрирована эффективность вмешательства, направленного на депрескрайбинг нежелательных лекарственных средств (по критериям Бирса), в том числе седативных, антигистаминных препаратов первого поколения, глибенкламида и нестероидных противовоспалительных препаратов (рассылка соответствующих брошюр пациентам и предоставление рекомендаций врачам), у 489 пациентов в среднем возрасте 75 лет. В течение 6 мес в выборке больных СД 2 типа частота отмены глибенкламида составила 30,6% (19/62) в основной группе и 13,8% (8/58) в группе сравнения. Авторы не регистрировали нежелательных явлений, потребовавших госпитализации, хотя данных о динамике уровня HbA_{1c} и частоте гипогликемии не приводится.

В сравнительном исследовании D. Garfinkel и соавт. [34] применялся сложный алгоритм GP-GP (алгоритм Гарфинкела). Пожилым пациентам в возрасте ≥ 66 лет, получавшим ≥ 6 рецептурных препаратов, рекомендовали отмену по крайней мере 3 ЛС *“при отсутствии данных, обосновывающих использование данного ЛС в конкретной клинической ситуации”*. Сахароснижающие препараты метформин и производные сульфонилмочевины планировалось отменить у 23 и 18 пациентов, соответственно. Фактически они были отменены у 11 (47,8%) и 9 (50,0%) больных. Срок наблюдения составил не менее 3 лет. В целом у 83% пациентов, включенных в это исследование, депрескрайбинг различных ЛС ассоциировался с улучшением общего состояния здоровья, которое в 68% случаев сохранялось на протяжении 2 и более лет.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что для депрескрайбинга сахароснижающих препаратов применимы критерии Бирса, так как они имеют четкие формулировки. Относительно алгоритма GP-GP необходимо уточнение методологии его использования. В обоих исследованиях не были указаны критерии успешной отмены сахароснижающих препаратов, что вызывает проблемы в интерпретации данных. Процент сахароснижающих ЛС, дозу которых удалось снизить в исследовании D. Garfinkel и соавт. [34], также не приводится.

В исследовании M. Teichert и соавт. [35] не была подтверждена эффективность анализа лекарственной терапии обученными фармацевтами на основании листа HARM [36] с целью выявления неадекватно назначенных препаратов и их отмены у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, постоянно получавших по крайней мере 5 ЛС.

Данные пилотных исследований [37-39] не позволяют сделать конкретных выводов, их можно использовать только в качестве косвенных доказательств возможности депрескрайбинга сахароснижающих ЛС из-за отсутствия группы сравнения.

На основании имеющихся малочисленных литературных данных можно сделать выводы:

1. Замена одного сахароснижающего препарата на другой безопасна, в том числе у пациентов с нарушением функции почек.
2. Депрескрайбинг сахароснижающих лекарственных средств возможен также и в форме их отмены.
3. Для депрескрайбинга сахароснижающих средств можно использовать критерии Бирса, в то время как применение листа HARM, вероятно, нецелесообразно.
4. Польза STOPP-критериев и других чек-листов остается неясной и требует уточнения.
5. Депрескрайбинг по алгоритму Гарфинкела требует уточнения методологии и может быть рассмотрен в следующих изданиях рекомендаций по депрескрайбингу сахароснижающих средств.

Заключение

У больных пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, особенно при наличии синдрома старческой астении, депрескрайбинг сахароснижающих препаратов представляет собой перспективный способ профилактики гипогликемии. Канадские рекомендации по депрескрайбингу сахароснижающих препаратов имеют важное значение как с научной, так и с практической точки зрения. В то же время многие аспекты депрескрайбинга сахароснижающих препаратов нуждаются в уточнении. В этой связи представляется целесообразным разработать российских клинических рекомендаций по депрескрайбингу сахароснижающих средств и создать соответствующих методических рекомендаций. Основные цели развития концепции депрескрайбинга сахароснижающих препаратов, по нашему мнению, можно сформулировать следующим образом:

1. Формирование четких показаний к депрескрайбингу.
2. Дальнейшее изучение результатов депрескрайбинга сахароснижающих средств в клинических исследованиях.
3. Разработка алгоритма депрескрайбинга и промежуточных точек контроля его результатов.
4. Подготовка соответствующих клинических рекомендаций на основании вышеизложенных положений.

Разработка концепции депрескрайбинга представляется наиболее эффективной при условии сотрудничества гериатров, эндокринологов, клинических фармакологов и врачей других специальностей, которые имеют опыт использования сахароснижающих препаратов в клинической практике.

Конфликт интересов: нет.

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет 2016;19(2):104-12. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Mellitus 2016;19(2):104-12. (In Russ.)].
2. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, 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;13(6):497-502.

3. Годовой отчет DSM Group: Фармацевтический рынок вырос на 8% за 2017 год https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2017_rus.pdf.
4. Peter P, Lipska K. The rising cost of diabetes care in the USA. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(6):479–80.
5. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Europ J Health Econom* 2016;17(2):139–47.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2019 [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. Moscow: UP PRINT, 2019. (In Russ.)].
7. Bron M, Marynchenko M, Yang H, et al. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med* 2012;124(1):124–32.
8. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañás L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people – a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis* 2015;6(2):156–67.
9. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, et al. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:122.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545–59.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129–39.
12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
13. Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, et al. Hypoglycemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin anti-diabetes drugs. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(4):335–41.
14. Chiba Y, Kimbara Y, Kodera R, et al. Risk factors associated with falls in elderly patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2015;29(7):898–902.
15. Chen LK, Lin MH, Lai HY, Hwang SJ. Care of patients with diabetes mellitus in long-term care facilities in Taiwan: diagnosis, glycemic control, hypoglycemia, and functional status. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(10):1975–76.
16. Yau CK, Eng C, Cenzler IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(7):1215–21.
17. Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. Association between hypoglycemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 2012;14(7):634–43.
18. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. for the Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173(14):1300–6.
19. Chin SO, Rhee SY, Chon S, et al. Hypoglycemia is associated with dementia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis based on the Korea National Diabetes Program Cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;122:54–61.
20. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.; ACCORD Group of Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35(4):787–93.
21. Prinz N, Stingl J, Dapp A, et al; DPV initiative. High rate of hypoglycemia in 6770 type 2 diabetes patients with comorbid dementia: a multicenter cohort study on 215,932 patients from the German/Austrian Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;112:73–81.
22. Feil DG, Rajan M, Soroka O, et al. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2263–72.
23. Клинические рекомендации. Старческая астения МКБ-10: R-54. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Москва, 2018, 106 с. http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf. Published 2018. Accessed December 26, 2018.
24. Kalyani RR, Egan JM. Diabetes and altered glucose metabolism with aging. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013;42(2):333–47.
25. Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, et al. Glucose levels and risk of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(9):1223–9.
26. Garcia-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillon P, et al. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(9):748–54.
27. Kalyani RR, Tian J, Xue QL, et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(9):1701–7.
28. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. Проект протокола http://www.rgnkc.ru/images/pdf_documents/Protokol_Depreskraibing.pdf.
29. Farrell B, Black C, Thompson W, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63(11):832–43.
30. Black C, Thompson W, Welch V, et al. Lack of evidence to guide deprescribing of antihyperglycemics: A systematic review. *Diabetes Ther* 2017;8:23–31.
31. Aspinall SL, Zhao X, Good CB, et al. Intervention to decrease glyburide use in elderly patients with renal insufficiency. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(1):58–68.
32. Sjöblom P, Anders Tengblad Lofgren U-B, Lannering C, et al. Can diabetes medication be reduced in elderly patients? An observational study of diabetes drug withdrawal in nursing home patients with tight glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82(2):197–202.
33. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, et al. Effect of a pharmacist-led educational intervention on inappropriate medication prescriptions in older adults: the D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(18):1889–98.
34. Garfinkel D. Poly-de-prescribing to treat polypharmacy: efficacy and safety. *Arch Adv Drug Saf* 2018;9(1): 25–43.
35. Teichert M, Luijben SN, Wereldsma A, et al. Implementation of medication reviews in community pharmacies and their effect on potentially inappropriate drug use in elderly patients. *Int J Clin Pharm* 2013;35:719–26.
36. Warlévan Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, et al. Targeting outpatient drug safety. *Drug Saf* 2012;35(3):245–59.
37. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm* 2011;33:549–57.
38. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010;170:1648–54.
39. Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, et al. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: intervention study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:406.e1–7.

Deprescribing of glucose-lowering medications in the elderly

O.N. Tkacheva, O.D. Ostroumova, Yu.V. Kotovskaya, G.S. Krasnov, A.I. Kochetkov, A.P. Pereverzev

Russian Center for Gerontology,
Pirogov Russian Research Medical University, Moscow

Diabetes mellitus is a serious chronic disease that impairs health-related quality of life in the elderly patients. Treatment with antidiabetic medications can induce hypoglycemia that is associated with a worsening of prognosis. Hypoglycemic episodes increase the risk of death and other adverse events, such as falls, impairment of functional activity and cognitive function, etc. Deprescribing is the planned process of reducing or stopping medications that may no longer be of benefit or may be causing harm. Deprescribing is particularly useful in the elderly patients who frequently present with multiple chronic conditions and receive various medications. In this review, we highlight a harm of hypoglycemia and potential indications for deprescribing of antidiabetic agents, evaluate current recommendations and available evidence for deprescribing of glucose-lowering medications.

Keywords. *Diabetes mellitus, antidiabetic drugs, hypoglycemia, deprescribing, polypharmacy, elderly.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.D. Ostroumova. Russian Center for Gerontology. First Leonova str., 16, Moscow, Russia. ostroumova.olga@mail.ru.

To cite: Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, et al. Deprescribing of glucose-lowering medications in the elderly. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(3):62–67. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67.