

**Депрескрайбинг сахароснижающих лекарственных средств у пациентов
в возрасте 65 лет и старше с сахарным диабетом 2 типа**

Проект протокола

Версия 2.0. от 01 ноября 2019 г.

**Председатели рабочей группы: профессор, д.м.н. О.Н. Ткачева, академик
РАН, профессор, д.м.н. М.В. Шестакова, член-корр. РАН, профессор,
д.м.н. Д.А. Сычев**

**Ответственные исполнители: профессор, д.м.н. О.Д. Остроумова,
профессор, д.м.н. Ю.В. Котовская, проф. Т.Ю. Демидова, проф.
С.В.Недогода**

**Члены рабочей группы: к.м.н. А.П. Переверзев, к.м.н. А.И. Кочетков
Г.С. Краснов, к.м.н. А.А. Радочина, к.м.н. Е.Н.Дудинская**

Список сокращений

ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а)

НПР - нежелательные побочные реакции

СД - сахарный диабет

СД2 - сахарный диабет 2 типа

ХБП - хроническая болезнь почек

Термины и определения

Пожилой возраст [1] - 60 – 74 года по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

Старческий возраст [1] – 75-89 лет по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

Долгожители [1] – лица в возрасте 90 лет и старше по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

Гипогликемия [2] 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. ISBN 978-5-91487-136-6 DOI: 10.14341/DM221S1

Классификация:

Уровень 1: значения глюкозы плазмы от 3,0 до < 3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов.

Уровень 2: значения глюкозы плазмы < 3.0 ммоль/л, с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.

Уровень 3: тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования. Основная причина: избыток инсулина в организме по отношению к поступлению

углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (например, мышечная работа).

Категории функциональной активности пожилых больных [2]

Категория пациентов: функционально независимые - пациенты, которые не нуждаются в помощи при выполнении мероприятий повседневной активности, или нуждаются в ней в минимальном объеме (например, при необходимости добраться до мест, расположенных вне привычной дистанции).

Категория пациентов: функционально зависимые - пожилые люди, регулярно нуждающиеся в посторонней помощи в ежедневной активности по причине ухудшения их функционального статуса. Для них характерна более низкая ожидаемая продолжительность жизни и более высокий риск госпитализаций. Подкатегория А: старческая астения Подкатегория В: Деменция.

Категория пациентов: завершающий этап жизни - ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев

Старческая астения [1] - гериатрический синдром, характеризующийся возрастассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром старческой астении тесно связан с другими гериатрическими синдромами и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента. Существуют две модели, описывающие старческую астению, - фенотипическая, включающая пять критериев (непреднамеренная потеря веса, низкая сила пожатия, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности), и модель накопления дефицитов, подразумевающая оценку от 40 до 70 дефицитов и расчет индекса старческой астении.

Преастения [1] - состояние, предшествующее развитию синдрома старческой астении, характеризующееся наличием отдельных ее признаков, количественно не достаточных для постановки диагноза старческой астении.

Саркопения [1] - гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированной прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц.

Деменция [3] (синоним - слабоумие) - приобретенные полифункциональные когнитивные нарушения (ухудшение памяти, интеллекта, умственной работоспособности и др.), которые выражены в значительной степени, определяются на фоне ясного сознания и имеют причиной органическое поражение головного мозга.

Неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция [4] - любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного средства в рекомендуемых дозах в целях профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций. Это означает, что существует причинно-следственная связь между вредом для здоровья человека и применением лекарственного средства.

Повышенный интерес исследователей и практикующих врачей к проблемам фармакотерапии сахарного диабета 2 типа (СД2) обусловлен резким ростом

заболеваемости СД среди населения, которое в последние годы приобрело характер неинфекционной эпидемии. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза, и к концу 2017 года превысила 425 млн человек [2]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2045 году СД будет страдать 629 млн человек [2]. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД [2]. По данным федерального регистра СД в РФ на окончание 2018 г. состояло на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения), из них: 92% (4 238 503) - СД 2 типа, 6% (256 202) - СД 1 типа и 2% (89 870) - другие типы СД [2]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Этот факт подтверждает и крупное эпидемиологическое исследование NATION (национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование) [5], проведенное в Российской Федерации: в ходе этого исследования было установлено, что диагностируется лишь 50% случаев СД2. Следовательно, реальная численность пациентов с этим заболеванием в РФ вполне может составлять 8-9 миллионов человек или примерно 6% населения страны [2].

Наиболее опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его сердечно-сосудистые осложнения, такие как хроническая сердечная недостаточность, инсульт, инфаркт миокарда, заболевание артерий нижних конечностей, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Общемировой тенденцией в конце 20-го начале 21-го стало существенное изменение возрастного состава населения, которое заключается, прежде всего, в увеличении доли пожилого населения, которое является прямым результатом значительного увеличения средней продолжительности жизни [5]. Среди основных факторов, приведших к такому результату следует отметить длительное отсутствие глобальных войн, победу над особо опасными инфекциями, существенное улучшение качества жизни, бурное развитие новых медицинских технологий, обеспечивающих успешное лечение многих заболеваний, которые ранее приводили больных к гибели.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2015 г. *«за период с 2000 по 2050 гг. доля населения мира в возрасте старше 60 лет удвоится примерно с 11% до 22%. Ожидается, что абсолютное число людей в возрасте 60 лет и старше возрастет за этот же период с 605 миллионов до 2 миллиардов человек.»* [6]. В то же время, увеличилась и максимальная продолжительность жизни. Так, например, только в

Японии зарегистрировано около 32 тысяч человек, чей возраст превышает 100 лет, при этом, их число за последние годы увеличилось более чем на треть [6].

Подробный анализ возрастного и полового состава лиц, страдающих СД2, приведен в ранее упомянутом исследовании NATION [5]. В частности, среди лиц в возрасте 65–69 лет доля страдающих диабетом СД2 мужчин с ранее уже диагностированным заболеванием составила 5,6%, женщин - 9,9%, в возрастной категории 70–74 года - 4,5% и 7,8%, соответственно, для мужчин и для женщин, в возрасте 75–79 лет - 4,7% и 6,2%. Аналогичная картина наблюдается и среди лиц с ранее не диагностированным СД2: так, в возрасте 65–69 лет эти значения составили для мужчин 4,9%, для женщин - 5,6%, в возрасте 70–74 года - 4,9% и 7,0%, соответственно, для мужчин и для женщин, в 75–79 лет – 4,3% и 7,6%, соответственно. Для сравнения: доля страдающих СД2 у мужчин и женщин до 44 лет не превышает 1,2% среди случаев ранее диагностированного СД и 2,1% - среди ранее не диагностированного [5]. Приведенные данные отчетливо свидетельствуют о преобладании лиц пожилого и старческого возраста среди больных с СД2.

В странах Европы и США наблюдаются сходные закономерности: согласно данным совместного доклада Международной ассоциации геронтологов и гериатров (IAGG), Европейской рабочей группы по диабету у пожилых (EDWPOP) и Международной целевой группы экспертов по диабету, - примерно каждый пятый человек пожилого возраста страдает СД и столько же имеют недиагностированный СД (заболеваемость СД2 наиболее высока среди лиц в возрасте 45 лет и старше) [7].

Поскольку пожилые пациенты с СД имеют определенные возрастные особенности обмена веществ, а также страдают, зачастую, множественными хроническими заболеваниями, то в подходах к их лечению имеются определенные особенности. В частности, в 9-м выпуске «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [2] указано, что цели лечения пожилых больных СД2 находятся в прямой зависимости от таких факторов, как ожидаемая продолжительность жизни больного, коморбидной патологии, прежде всего состояния сердечно-сосудистой системы, риска гипогликемических состояний, сохранности когнитивных функций, в том числе способности выполнять контрольные и лечебные мероприятия, категории функциональной активности.

Контроль показателей углеводного обмена снижает риск осложнений, связанных с СД, у взрослых пациентов, включая пациентов пожилого возраста (до 75 лет). Однако, результаты интенсивного гликемического контроля у пациентов более старших возрастных групп, а также у пациентов с наличием синдрома старческой астении, весьма

противоречивы. Интенсивный гликемический контроль увеличивает риск гипогликемии, в том числе тяжелых гипогликемий, с нарушением сознания, падениями, переломами, несчастными случаями при вождении автомобиля, судорогами [2]. На лечение гипогликемий и их последствий необходимы дополнительные финансовые затраты, поэтому увеличиваются расходы на здравоохранение. Когда люди переходят в возрастную группу "старческого возраста" и "долгожителей" или у них развивается синдром старческой астении, меняется баланс польза/вред антидиабетических лекарственных средств (ЛС). Поэтому персонализация подходов в определении целей лечения конкретных пациентов и необходимости приема ЛС, заключается в том, чтобы свести к минимуму риск гипогликемии и других нежелательных побочных реакций (НПР).

Депрескрайбинг - это планируемый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема препаратов, которые могут вызывать НПР и/или не оказывают каких-либо дополнительных положительных эффектов [8]. Целью депрескрайбинга является снижение дозы ЛС или его отмену при сохранении или улучшении качества жизни пациента [8].

Мы составили Протокол депрескрайбинга сахароснижающих ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста, чтобы предоставить рекомендации и инструкции в помощь практикующим врачам для достижения надлежащего снижения или прекращения приема сахароснижающих ЛС. Мы выбрали сахароснижающие ЛС в качестве важного класса ЛС для разработки протокола по депрескрайбингу с целью снижения риска гипогликемии и связанных с этим состоянием неблагоприятных последствий, а также уменьшения числа сложных схем сахароснижающей терапии у больных пожилого и старческого возраста. Когда пациенты становятся старше, переходят в возрастную группу "старческого возраста" или "долгожителей", или у них развивается синдром старческой астении, меняются их потребности в терапии, при этом повышается приоритет безопасности по сравнению с потенциальными долгосрочными преимуществами лечения. При выборе ЛС для лечения пациента необходимо выбрать оптимальный(-ые) препарат(-ы) в оптимальной(-ых) дозе(-ах) для контроля симптомов гипергликемии и профилактики осложнений СД, также с целью избежать эпизодов гипогликемии и сопутствующих ей рисков. При выборе цели и вариантов лечения СД2 у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо принимать во внимание состояние их когнитивных функций и функциональный статус пациента, длительность лечения, сопутствующие заболевания, качество жизни и ожидаемую продолжительность жизни пациента.

**Российский протокол депрескрайбинга сахароснижающих
лекарственных средств**

у пациентов в возрасте 65 лет и старше с сахарным диабетом 2 типа

(проект, версия 2.0 от 01 ноября 2019 года)

Цель

Разработать основанное на фактических данных руководство, чтобы помочь практикующим врачам принимать решения о том, когда и как безопасно отменять или заменять сахароснижающие ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста с СД2.

Методы

Была сформирована рабочая группа, в которую вошли **13** медицинских экспертов (из них **7** докторов медицинских наук, **4** кандидата медицинских наук по специальностям "гериатрия", "клиническая фармакология", "внутренние болезни", "эндокринология", "кардиология"). Процесс разработки рекомендаций включал детальное изучение имеющегося канадского протокола по депрескрайбингу сахароснижающих ЛС [8], самостоятельный поиск литературных источников и подготовку обзора литературы по рискам гипогликемии у лиц пожилого и старческого возраста [9], по депрескрайбингу сахароснижающих ЛС [10] и оценке пользы/вреда от депрескрайбинга сахароснижающих ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста. Процесс разработки рекомендаций включал последовательный синтез информации из литературы, обзоров, клинических исследований по НПР сахароснижающих ЛС, депрескрайбингу сахароснижающих ЛС, детальный сбор информации из личных встреч членов рабочей группы, онлайн и телефонных консультаций. Команда уточняла содержание документа и отдельных рекомендаций с помощью обсуждения и обобщения клинических представлений для выработки ответа на основные положения документа, особенно спорные и нерешенные вопросы. Проект протокола был распространен в профессиональных ассоциациях (Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии, *******другие ассоциации будут добавляться по мере обсуждения протокола**) и среди практикующих врачей для изучения проекта протокола и оценки изменений, сделанных на каждом этапе. Был разработан алгоритм, соответствующий данному руководству.

Протокол был дополнен после обсуждения во время телеконференции, а также через телефонные переговоры и электронную почту. **С окончательным вариантом протокола согласились все члены рабочей группы и экспертного совета.**

Рекомендации

У больных в возрасте 65 лет и старше с СД2 мы рекомендуем депрескрайбинг сахароснижающих ЛС, которые способствуют повышению риска развития гипогликемии, или в ситуациях, когда сахароснижающие ЛС могут вызывать другие НПР, при неопределенности клинической пользы (наличии у больного синдрома старческой астении, деменции или небольшой ожидаемой продолжительности жизни), а также в случае наличия некоторых сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) С3-5).

Заключение

Настоящее руководство содержит практические рекомендации для принятия решений о депрескрайбинге сахароснижающих ЛС. Рекомендации подразумевают под собой не жесткое предписание, а помощь практикующему врачу в принятии решений при взаимодействии с пациентом и/или его родственниками (лицами, осуществляющими уход за пациентом).

Целевая аудитория включает в себя врачей первичного звена (врачей общей практики, терапевтов, гериатров, эндокринологов, клинических фармакологов и врачей других специальностей, которые ведут пациентов, принимающих сахароснижающие ЛС), фармацевтов, медицинских сестер, сертифицированных преподавателей учреждений высшего и среднего медицинского образования.

Целевая популяция пациентов данного протокола представляет собой взрослых людей 65 лет и старше, с СД2, принимающих ≥ 1 сахароснижающих ЛС и тех, у кого имеется риск возникновения гипогликемии (например, из-за возраста, интенсивного контроля показателей углеводного обмена, множественных сопутствующих заболеваний, лекарственного взаимодействия, гипогликемии в анамнезе, нарушения функции почек, или приема препаратов сульфонилмочевины или инсулина). Также целевая популяция пациентов включает тех больных СД2, которые подвергаются риску возникновения других НПР сахароснижающих ЛС и пациентов, для которых польза от приема сахароснижающих ЛС неочевидна в связи с наличием синдрома старческой астении,

деменции или низкой ожидаемой продолжительности жизни. Целевая популяция включает также пациентов с наличием некоторых сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, сердечная недостаточность, ХБП СЗ-5).

Ключевые положения

1) В настоящее время отсутствуют доказательства, демонстрирующие преимущества интенсивного гликемического контроля у людей с синдромом старческой астении, у пациентов с деменцией или низкой ожидаемой продолжительностью жизни. В реальной клинической практике целесообразна индивидуализация целей терапии, включающая индивидуальные целевые уровни показателей углеводного обмена, сопоставленные с индивидуальными целями лечения.

2) Результаты систематического обзора [10] предполагают, что отмена сахароснижающих ЛС возможна и безопасна у пациентов с низким уровнем гликированного гемоглобина HbA1c и/или принимающих глибурид, под контролем уровня глюкозы в крови, хотя имеется риск повышения уровней показателей углеводного обмена выше рекомендованных целевых значений. Необходимо отметить, что уровень этих доказательств низкий.

3) Депрескрайбинг сахароснижающих ЛС может включать снижение доз(-ы), переход на более безопасное сахароснижающее ЛС или прекращение приема препарата(-ов). Если известно, что сахароснижающие ЛС способствуют развитию гипогликемии, эти препараты должны быть отменены/заменены на другие сахароснижающие ЛС с низким риском развития гипогликемии, особенно у больных пожилого и старческого возраста, поскольку они находятся в группе риска. Сахароснижающие ЛС также должны быть отменены/заменены на другие ЛС этой группы в том случае, если принимаемые пациентом сахароснижающие ЛС могут вызывать другие НПР.

3) Необходимы дальнейшие исследования для изучения уровня хронической гипергликемии, который является неблагоприятным фактором риска развития различных макро- и микрососудистых осложнений, смертности у пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе с наличием синдрома старческой астении, оптимальных целевых уровней показателей углеводного обмена, оптимальных схем депрескрайбинга, критериев эффективности и безопасности результатов депрескрайбинга (краткосрочных и долгосрочных), фармакоэкономических аспектов проблемы (снижение затрат на лечение).

Положения о депрескрайбинге ЛС

Депрескрайбинг включает в себя такие понятия как: отмена ЛС, снижение дозы ЛС или замена одного ЛС на другое ЛС [8]. Отмена ЛС может быть выполнена либо путем немедленного прекращения приема ЛС, либо путем постепенного снижения дозы (тейперинг) [8]. Уменьшение дозы ЛС включает использование более низкой дозы ЛС (в настоящем протоколе - сахароснижающие ЛС) по сравнению с исходной, в том числе постепенное снижение дозы ЛС с использованием специальных схем, предусматривающих несколько этапов данного процесса. Замена ЛС предполагает прекращение приема сахароснижающего ЛС, оказывающего негативное воздействие на организм пациента или увеличивающего риск развития осложнений, на другой сахароснижающий препарат с более низкими рисками развития НПР.

Рекомендации

В этом разделе руководства суммирован обзор литературных данных (обзор исследований депрескрайбинга сахароснижающих препаратов ([приложение 1](#)) [10], анализ рисков вследствие развития гипогликемии на фоне применения сахароснижающих ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста с СД ([приложение 2](#)) [9], обзор ЛС, которые могут вызвать гипер- и гипогликемию ([приложения 3,4](#)) [11,12], анализ лекарственных взаимодействий, которые могут повысить риск гипогликемии ([приложение 5](#)) [13], которые необходимо учитывать при проведении депрескрайбинга.

Алгоритм депрескрайбинга сахароснижающих ЛС представлен [на рисунке 1](#)

Рекомендации разработаны и могут применяться у пациентов возрасте ≥ 65 лет, с СД2, получающих ≥ 1 сахароснижающих препарата для лечения СД2 и которые подвержены:

- риску гипогликемии (например, из-за пожилого возраста, чрезмерно интенсивного гликемического контроля, множественных сопутствующих заболеваний, взаимодействия ЛС, эпизодов гипогликемии в анамнезе, нарушения функции почек, приема препаратов сульфонилмочевины или инсулина);
- риску других НПР сахароснижающих ЛС;

- для пациентов, у кого польза от лечения сахароснижающими ЛС неочевидна из-за наличия синдрома старческой астении, деменции или низкой ожидаемой продолжительности жизни.

- для пациентов с наличием некоторых сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, сердечной недостаточности, ХБП С3-5).

Рекомендации неприменимы к пациентам, у которых нет СД2 и к пациентам с СД 1 типа.

Рекомендации: показания для депрескрайбинга сахароснижающих препаратов

Депрескрайбинг сахароснижающих ЛС показан, если пациента с СД2 имеются один или несколько из следующих критериев

1. Повышенный риск развития гипогликемии.

Риск развития гипогликемии повышен, если у пациента имеется один или несколько из нижеперечисленных факторов:

- пациенты старческого возраста (≥ 75 лет),
- интенсивный гликемический контроль (базис-болюсная инсулинотерапия)
- множественные сопутствующие заболевания
- риск лекарственных взаимодействий (см. приложение 5)
- наличие эпизодов тяжелой гипогликемии или бессимптомной гипогликемии в анамнезе,
- невозможность регулярно осуществлять мониторинг показателей углеводного обмена,
- хроническая болезнь почек (ХБП С3-5 ст)
- пациент получает препараты сульфонилмочевины или инсулина.
- недостаточное питание или голодание
- недавнее прекращение приема лекарств, вызывающих гипергликемию (см. приложение 3)

2. Наличие или повышенный риск развития других НПР при приеме сахароснижающих ЛС.

3. Неопределенность клинической пользы:

- наличие синдрома старческой астении
- наличие деменции
- ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет

4. Наличие сопутствующих заболеваний:

- сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза
- сердечной недостаточности
- ХБП С3-5

Если у пациента имеются показания к депрескрайбингу сахароснижающих ЛС, следующим шагом следует у данного пациента установить целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы в плазме крови согласно российским клиническим рекомендациям [2] с учетом возраста, наличия синдрома старческой астении, мультиморбидности (сопутствующих заболеваний) и ожидаемой продолжительности жизни/времени, необходимого для достижения долговременных целей лечения сахароснижающими ЛС (таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Алгоритм индивидуального выбора целей HbA1c (%) у пациентов пожилого возраста [из [2], с сокращением]

Категории пациентов Риски, клинические характеристики	Функционально независимые	Функционально зависимые		
		Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения или деменция	Завершающий этап жизни
Нет АССЗ*/риска тяжелой гипогликемии**	< 7,5	<8,0	<8,5	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть АССЗ/риск тяжелой гипогликемии	<8,0			

Примечания. При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее 5 лет) цели лечения могут быть менее строгие.

* - ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование или стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой); ** - основными

критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек С3-5, деменция.

Таблица 2. Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы [2]

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0
< 8,5	< 8,5	< 12,0

Соответствие HbA1c среднесуточному уровню глюкозы плазмы (ССГП)

за последние 3 мес.

$$\text{ССГП (ммоль/л)} = 1,5944 \times \text{HbA1c(\%)} - 2,594$$

HbA1c, %	ССГП, ммоль/л	HbA1c, %	ССГП, ммоль/л	HbA1c, %	ССГП, ммоль/л	HbA1c, %	ССГП, ммоль/л
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

Согласно 9 выпуску российских клинических рекомендаций «Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [2] для пожилых функционально зависимых пациентов с синдромом старческой астении и/или

деменцией стоит установить целевой уровень гликированного гемоглобина <8,5%. На завершающем этапе жизни важно избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии, значения гликированного гемоглобина может быть > 8,5 %. Гликированному гемоглобину 8,5% соответствует уровень глюкозы до еды 8,5 ммоль/л, через 2 часа после еды 12 ммоль/л [[ссылка на российские алгоритмы 9](#)].

Также необходимо проанализировать возможное наличие у пациента сопутствующих факторов риска гипогликемии (например, голодание, лекарственные взаимодействия ([приложение 5](#)), недавнее прекращение приема ЛС, вызывающих гипергликемию ([приложение 3](#)). Если после учета всех этих факторов пациент по-прежнему находится в зоне риска, ему рекомендован депрескرایбинг антидиабетических ЛС.

Рекомендации: схемы депрескرایбинга сахароснижающих препаратов

Возможны следующие стратегии депрескرایбинга сахароснижающих ЛС:

1. Снижение дозы (доз) или прекращение приема сахароснижающего (-их) препарата(-ов), который (-е) чаще по сравнению с другими сахароснижающими ЛС вызывают гипогликемию (препараты сульфонилмочевины, инсулин, глиниды-см. [приложение 6](#)) или другие НПР.
2. Заменить сахароснижающий(-ие) препарат(-ы) на другой(-ие) сахароснижающий (-ие) препарат(-ы) с меньшим риском развития гипогликемии ([приложение 6](#)) при частом (более одного раза в месяц) развитии гипогликемий в анамнезе или высоком риске развития тяжелых гипогликемий (см. раздел Термины и определения), сопутствующих заболеваний, при которых может повышаться риск развития гипогликемии, в том числе в связи с приемом других ЛС для лечения сопутствующих заболеваний ([приложение 4](#)).
 - А) Рекомендуется замена глибенкламида (второе поколение производных сульфонилмочевины) на гликлазид модифицированного высвобождения или сахароснижающие ЛС, относящиеся к другим классам (ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2). Нельзя первично назначать эмпаглифлозин лицам старше 85 лет, дапаглифлозин – лицам 75 лет и старше.
 - Б) Рекомендуется замена инсулина промежуточного действия (средней продолжительности действия) или смешанного (комбинированного) инсулина на инсулин детемир или инсулин гларгин (аналоги инсулинов длительного действия) для снижения риска развития тяжелой и ночной гипогликемии.

3. Депрескрайбинг в связи с наличием сопутствующих заболеваний

3.1. Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза.

При сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза рекомендуется заменить препараты сульфонилмочевины на препараты группы агонистов ГПП-1, ингибиторов НГЛТ-2 (нельзя первично назначать эмпаглифлозин лицам старше 85 лет, дапаглифлозин – лицам 75 лет и старше)

3.2. Сердечная недостаточность

При сердечной недостаточности рекомендуется заменить препараты сульфонилмочевины, саксаглиптин, препараты группы тиазолидиндионов на препарат из группы ингибиторов НГЛТ-2 (нельзя первично назначать эмпаглифлозин лицам старше 85 лет, дапаглифлозин – лицам 75 лет и старше)

3.3. Хроническая болезнь почек (ХБП)

Возможны 2 стратегии депрескрайбинга

а) стратегия замены

При ХБП С1-3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется препараты сульфонилмочевины заменить на препараты из группы агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов НГЛТ-2 (нельзя первично назначать эмпаглифлозин лицам старше 85 лет, дапаглифлозин – лицам 75 лет и старше).

- при ХБП С3б-5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется препараты сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ-2, тиазолидиндионы заменить на препарат из группы ингибиторов ДПП-4 с коррекцией дозировки в зависимости от СКФ, агонистов ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид) до ХБП С4.

б) стратегия отмены или уменьшения дозы сахароснижающего(-их) ЛС, имеющих почечный путь выведения согласно инструкции к ним (**приложение 7**):

- использовать дозировки ингибиторов ДПП-4, рекомендованные при нарушении функции почек (50% от обычной терапевтической дозы). Линаглиптин можно применять при ХБП С5 без коррекции дозы.

- при СКФ < 45 мл/мин – уменьшить дозировку метформина до 1000 мг в сутки, при СКФ < 30 мл/мин - отменить метформин.

- отменить ингибиторы НГЛТ-2 при СКФ < 45 мл/мин.

- уменьшение дозы инсулина по мере прогрессирования ХБП.

Согласно 9 российским алгоритмам [**] при ХБП С3б рекомендовано снижение дозы сульфонилмочевины и коррекция доз инсулина, при ХБП С3а рекомендуется отмена глибенкламида [ссылка на 9 алгоритмы].

Рекомендуется при депрескрайбинге сахароснижающих ЛС не отменять метформин, если СКФ > 30 мл/мин.

Как следует начинать постепенную отмену препаратов?

Должен быть разработан план постепенной отмены сахароснижающих ЛС совместно с пациентом и/или с родственниками пациента (лицами, осуществляющими уход за пациентом). План должен включать контроль глюкозы плазмы крови и HbA_{1c}, пороговые значения которых будут использованы для возврата к предыдущей дозе сахароснижающего ЛС или повторное назначение сахароснижающего препарата (в случае, если планируется его полная отмена), также эти показатели следует использовать для определения поддерживающей дозы (доз) сахароснижающего(-их) ЛС. Систематический обзор [10] не выявил оптимальных схем депрескрайбинга сахароснижающих ЛС. Сахароснижающие препараты могут быть отменены одномоментно, без предварительного снижения дозы, если существует высокий риск возникновения гипогликемии. Если врачу или пациенту более комфортно постепенно снижать дозы сахароснижающих ЛС, то может быть использована ступенчатая схема с изменениями дозы ЛС в сторону уменьшения каждые 1 - 4 недели до минимальной, с последующим возможным окончательным прекращением приема данного ЛС.

Доза(-ы) сахароснижающего(-их) препарата(-ов) могут быть увеличены или прием сахароснижающего(-их) препарата(-ов) возобновлен в любое время, если уровень глюкозы в крови сохраняется выше 12 ммоль/л и если у пациента имеются симптомы гипергликемии.

Рекомендации: мониторинг эффективности и безопасности депрескрайбинга сахароснижающих ЛС

Рекомендуется ежедневное наблюдение в течение 1-2 недель после каждого изменения схемы назначения сахароснижающих ЛС (для тиазолидиндионов - период наблюдения рекомендуется пролонгировать до 12 недель). Рекомендуется анализировать наличие следующих симптомов:

1. симптомов гипергликемии (чрезмерная жажда или учащенное мочеиспускание, повышенная утомляемость и др.) и оценка показателей ежедневного самоконтроля уровня глюкозы крови не менее 3 раз в день.

2. симптомов гипогликемии и/или других НПР при приеме сахароснижающих ЛС – оценка происходит по уровню глюкозы крови, измеряемому не менее 3 раз в день, в том числе в ночное время.

Рекомендуется увеличить частоту определения уровня глюкозы в крови при необходимости.

Если эпизоды гипогликемии сохраняются и/или сохраняются другие НПР сахароснижающих ЛС, рекомендуется дальнейшее уменьшение дозы (доз) сахароснижающего(-их) ЛС, также возможно воспользоваться другой стратегией депрескрайбинга сахароснижающих ЛС (см. выше).

Если появляются симптомы гипергликемии и/или уровень глюкозы в плазме крови превышает индивидуальную норму, рекомендуется вернуться к предыдущей дозе(-ам) сахароснижающего(-их) ЛС или рассмотреть альтернативный сахароснижающий препарат с более низким риском развития гипогликемии (**приложение б**).

При изменении дозы инсулина и большинства других сахароснижающих ЛС изменение уровня глюкозы в плазме крови обычно наблюдается в течение нескольких дней, эффекты изменения дозы тиазолидиндионов могут проявляться в течение периода времени до 12 недель. Уровень глюкозы в крови в течение первых 1 - 2 недель после снижения дозы (доз) или отмены сахароснижающего(-их) ЛС рекомендуется мониторировать часто. Пациентам, у которых депрескрайбинг был проведен в связи с повышенным риском гипогликемических реакций, рекомендуется проводить самоконтроль уровня глюкозы в крови не реже 1 раза в день, а пациентам, использующим инсулин - не реже 2 раз в день. Мониторинг уровня глюкозы осуществляется натошак и через 2 часа после приема пищи, можно произвольно по скользящему графику, после разных приемов пищи в разные дни (например, один день после завтрака, другой день после обеда и т.д.).

Частота мониторинга должна устанавливаться в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае и будет зависеть от ряда факторов, таких как сопутствующие заболевания, прием сопутствующих ЛС (например глюкокортикоидов, β -блокаторов и др), склонность к гипогликемиям и т.д.

Когда уровень глюкозы в крови пациента будет стабильным и риск гипогликемии существенно уменьшится, частоту определения глюкозы в плазме крови можно уменьшить.

Пациенты и члены их семей/лица, осуществляющие уход за пациентом должны быть осведомлены о признаках и симптомах гипергликемии, их необходимо предупредить

о том, что в случае появления признаков и симптомов гипергликемии, они должны незамедлительно сообщить об этом лечащему врачу.

Следует провести контроль уровня HbA1c через 3 месяца после депрескрайбинга. Надо помнить о том, что на уровень HbA1c могут оказывать влияние такие состояния, как недостаток железа, витамина B12 и фолиевой кислоты, анемия, почечная недостаточность.

Рекомендации: алгоритм действий в случае возникновения гипергликемии

Если после снижения дозы или прекращения приема сахароснижающего ЛС появились симптомы гипергликемии, рекомендуется возобновить прием сахароснижающего ЛС с наименьшим риском гипогликемии (**приложение 6**) в минимально возможной дозе.

Если уровень глюкозы выше определенного индивидуального уровня сохраняется, но нет симптомов гипергликемии, следует рассмотреть вопрос о переоценке целей гликемического контроля с пациентом и с членами его семьи (лицами, осуществляющими уход за пациентом) для решения вопроса о дальнейших шагах по изменению дозировки используемых сахароснижающих ЛС. Например, если у пациента имеется синдром старческой астении, возможно, для него приемлем следующий диапазон уровней глюкозы в плазме крови в течение суток - 9-12 ммоль/л.

Рекомендации: когда необходима консультация эндокринолога?

Рассмотрите необходимость консультации эндокринолога, если не достигнуты цели депрескрайбинга сахароснижающих ЛС (у пациента сохраняется гипогликемия или гипергликемия, несмотря на изменение дозы сахароснижающего(-их) ЛС), когда пациенты находятся на диализе, или когда необходимо изменение дозы глюкокортикостероидов.

Ограничение имеющихся в настоящее время данных и перспективные направления дальнейших исследований

Для оценки потенциальной выгоды применения сахароснижающих ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста, у больных с деменцией, с наличием синдрома старческой астении, у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни, необходимы дальнейшие исследования. Краткосрочные и среднесрочные неблагоприятные последствия гипергликемии, а также уровни глюкозы в плазме крови, влияющие на важные для пациентов исходы (например, когнитивные функции, риск инфекционных осложнений) в значительной степени неизвестны и требуют дальнейших исследований, это необходимо для формулировки целей лечения таких больных. Также необходимы фармакоэкономические исследования для оценки расходов на лечение и качество жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход за пациентами. В настоящее время ни в одном из исследований по депрескрайбингу сахароснижающих ЛС не оценивало таких важных исходов, как риск падений, частота вызовов скорой помощи, частота госпитализаций, стоимость лечения, качество жизни пациентов. Необходимы специально спланированные исследования, посвященные данным вопросам. Также необходимы специально спланированные исследования по депрескрайбингу сахароснижающих ЛС для оценки его эффективности и безопасности в различных когортах больных пожилого и старческого возраста с СД2, в частности, у больных с наличием синдрома старческой астении. Нуждаются в разработке и детализации оптимальные подходы к депрескрайбингу сахароснижающих ЛС, а также к мониторингу за его эффективностью и безопасностью.

Следующие этапы

Рабочая группа по подготовке данного протокола будет предоставлять регулярные обновления протокола при появлении новых данных, которые могут изменить положения, изложенные в протоколе. Следует подчеркнуть, что необходимы проспективные исследования по оценке эффективности использования данного протокола по депрескрайбингу сахароснижающих ЛС, что будет являться частью нашей исследовательской стратегии.

Заключение

В то время как коррекция гипергликемии является важнейшей значение для пациентов молодого, среднего и пожилого возраста, у пациентов с повышенным риском гипогликемии или падений, с наличием синдрома старческой астении, пациентов с деменцией, или ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, такая терапия может нанести больше вреда, чем польза. Имеются литературные данные, свидетельствующие о безопасности депрескрайбинга сахароснижающих ЛС - отмены или замены на другое сахароснижающее ЛС. Настоящий протокол предназначен для оказания помощи практикующим врачам в принятии решений совместно с пациентами и/или их родственниками (лицами, осуществляющими уход за пациентами) об индивидуализации целей контроля гипергликемии и решения вопроса об оптимизации фармакотерапии (в отношении сахароснижающих препаратов) с целью повышения ее безопасности.

Список литературы

1. 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.
2. 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. ISBN 978-5-91487-136-6 DOI: 10.14341/DM221S1
3. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. - М. : ГЭОТАРМедиа, 2018. - 688 с. - ISBN 978-5-9704-4405-4.
4. Сычев Д.А. (ред.). Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. / Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. - СПб.; ЦОП "Профессия", 2018. - 272, ил.
5. 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 – 112. DOI: 10.143/DM20041 16-17.
6. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный веб-сайт, www.who.int.

7. Sinclair A., Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Bayer T, Zeyfang A, Bourdel-Marchasson I, Vischer U, Woo J, Chapman I, Dunning T, Meneilly G, Rodriguez-Saldana J, Gutierrez Robledo LM, Cukierman-Yaffe T, Gadsby R, Scherthaner G, Lorig K. 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.
8. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, Shamji S, Upshur R, Bouchard M, Welch V. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63(11):832–843.
9. Остроумова О.Д., Стародубова А.В., Дё В.А., Кочетков А.И., Викентьев Д.В. Гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2-го типа: возможные риски и пути профилактики. *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):109-117. <https://doi.org/10.17116/profmed201922011109>
10. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., Краснов Г.С., Кочетков А.И., Переверзев А.П. Депрескрайбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(3):62-67. DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67
11. Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(2): 60-69. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-61-69
12. Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированные гипогликемии: фокус на препараты, не относящиеся к группе сахароснижающих лекарственных средств. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (4): 59–65. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190196
13. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Ткачева О.Н. Потенциальные лекарственные взаимодействия пероральных сахароснижающих лекарственных средств, повышающие риск развития гипогликемии. *Фарматека* 2019; №4: 96-99. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.96-99>