

# Приложение 1. Обзор доказательств депрескрайбинга сахароснижающих лекарственных средств

## Список сокращений

ДИ - доверительный интервал

ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а)

ОР - относительный риск

РКИ - рандомизированное клиническое исследование

СД - сахарный диабет

СД2 - сахарный диабет 2 типа

ХБП - хроническая болезнь почек

В канадских алгоритмах [1] обзор доказательств эффективности/безопасности депрескрайбинга сахароснижающих лекарственных средств (ЛС) опирается на систематический обзор D. Black. и соавт. [2] и не вполне соответствуют выводу оригинальной работы (авторы канадских алгоритмов отмечают безопасность депрескрайбинга сахароснижающих ЛС, а D. Black и соавторы считают его бесполезным). Авторы этого систематического обзора опирались в суждениях на 2 проспективных сравнительных исследования [3, 4].

В исследовании SL Aspinall и соавт. [3] представлена популяция пациентов с сахарным диабетом (СД) и нарушением функции почек (хроническая болезнь почек (ХБП) СЗБ-С5, n = 6254 человек), в когорте вмешательства (или «целевая», n = 4368, средний возраст участников 77 лет) производилась целенаправленная замена глибурида на другие пероральные сахароснижающие ЛС, в том числе на глипизид, другой представитель препаратов сульфонилмочевины. Пациенты в группе наблюдения прекращали принимать чаще по сравнению с контрольной группой глибурид (относительный риск (ОР) 1,28, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,22-1,33). Исходный уровень Hb1Ac у контрольной группы, у тех, кто после приема глибурид и перешел на другой сахароснижающий препарат и в сравнении с группой, где была просто отмена препарата статистически значимо не различался. Различия также были статистически

незначимы в группе продолжающих принимать глибурид по сравнению с теми, кто прекратил прием препарата, HbA1c увеличился на 0,04% у прекративших прием (HbA1c с  $7,11 \pm 1,33$  до  $7,15 \pm 1,34$ ), у продолжавших прием - на 0,06% (HbA1c с  $7,16 \pm 1,25$  до  $7,22 \pm 1,32$ ). В группе пациентов (n = 999), которые исходно принимали глибурид и были переведены на другой сахароснижающий препарат, обнаружено незначительное изменение уровня HbA1c: средние значения HbA1c до и после вмешательства у пациентов, переведенных на альтернативный сахароснижающий препарат, составили  $7,29 \pm 1,37$ % и  $7,33 \pm 1,41$ %, соответственно. Около 87% из этих пациентов были переведены на препарат глипизид. Между контрольной группой и группой наблюдения не было выявлено значимых различий в частоте эпизодов гипогликемии (OR = 1,08, 95% ДИ 0,78-1,5).

Исследование P.Sjöblom и соавт. [4] характеризуется уникальным подходом к депрескрайбингу: отмена всех пероральных сахароснижающих ЛС и снижение дозы инсулина/отмена инсулина (если доза инсулина  $\leq 20$  ЕД/день – отмена, если больше 20 ЕД - снижение дозы инсулина вдвое). Также его особенность заключается в том, что основная группа (группа вмешательства, 32 пациента с СД 2 типа, средний возраст  $84,4 \pm 6,8$  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 престарелых. Через 6 месяцев в группе вмешательства зарегистрировали меньше смертей от всех причин: 16% (5/32) против 21% (14/66), OR 0,74, 95% ДИ 0,29-1,87. На фоне вмешательства было отмечено статистически значимое повышение уровня HbA1c с  $5,2 \pm 0,4$ % до  $5,8 \pm 1,1$ % (p = 0,007), а в группе контроля выявлено снижение уровня HbA1c (с  $7,1 \pm 1,6$ % до  $6,6 \pm 1,4$ %, p = 0,004). В группе у пациентов, которым была произведена отмена препаратов, у трех человек было отмечено ухудшение самочувствия после отмены, при проверке анализов крови выявилось, что уровень глюкозы у этих пациентов находился между 16,6 и 18,3 ммоль/л, в связи с чем им были вновь назначены сахароснижающие препараты. Данные по частоте гипогликемии в обеих группах пациентов в исследовании не приведены.

Канадские эксперты признали, что депрескрайбинг сахароснижающих препаратов методом замены одного ЛС другим безопасен, а выбор ЛС, обладающего наименьшим риском развития гипогликемии, - рациональный метод депрескрайбинга сахароснижающих ЛС [1].

Однако, этих данных не вполне достаточно для экспертного заключения. В связи с этим нами был проведен систематический поиск соответствующих исследований по

ключевым словам “deprescribing” и “депрескрайбинг” в базе данных Pubmed и elibrary. В обзор включались исследования, в которых производился либо депрескрайбинг только сахароснижающих ЛС, либо полидепрескрайбинг с выделением подгруппы сахароснижающих ЛС. В результате поиска была обнаружена 431 ссылка на литературные источники, критериям соответствовали 6 исследований [5-10], среди которых 1 рандомизированное клиническое исследование (РКИ), 1 не рандомизированное сравнительное исследование и 4 неконтролируемых исследования.

В кластерном двойном слепом РКИ по полидепрескрайбингу P. Martin и соавт. (D-PRESCRIBE) [5] была продемонстрирована высокая эффективность полной отмены глибурида у пациентов с СД2 в группе вмешательства (n= 219, возраст 66-96 лет, средний возраст 74,6±6,6 лет) по сравнению с больными с СД2 группы контроля (n = 218, возраст 66-95 лет, средний возраст 74,8±6,3 лет): отмена у 19 из 62 пациентов (30,6%) в группе исследования против 8 из 58 (13,8%) в группе сравнения, разница абсолютных рисков 17% [95% ДИ от 2% до 31%]. Уровень гликированного гемоглобина и частота гипогликемии в обеих группах в статье не представлены. В сравнительном исследовании D. Garfinkel и соавт. [6] применяется сложный алгоритм GP-GP (алгоритм Гарфинкела). Следуя ему, авторы отменили нескольким пациентам метформин (запланировано отменить 23; отменено 11 (47,8%) и препараты сульфонилмочевины (запланировано отменить 18; отменено 9 (50%)). В первом исследовании [5] для отмены ЛС использовались критерии Бирса, во втором исследовании отмена происходила “при отсутствии доказательных данных для использования данного лекарственного средства в конкретной клинической ситуации”. Также важно заметить, что в исследовании D-PRESCRIBE период наблюдения составил 6 месяцев после инициации депрескрайбинга, в исследовании D. Garfinkel и соавт. [6] - не менее 3 лет. В исследовании D. Garfinkel и соавт. [6] у 83% пациентов отмечено улучшение общего состояния здоровья, которое в 68% случаев сохранялось на протяжении 2 и более лет.

По данным этих двух исследований [5,6] можно сказать, что для депрескрайбинга сахароснижающих ЛС применимы критерии Бирса, т.к. они имеют четкие формулировки. Относительно алгоритма GP-GP необходимы уточнения авторов исследования в отношении методологии его использования. Также в обоих исследованиях не указываются критерии успешной отмены сахароснижающих препаратов, что вызывает проблемы в интерпретации данных. Процент сахароснижающих ЛС, дозу которых удалось снизить в исследовании D. Garfinkel и соавт. [6], также остается неясным.

Депрескрайбинг был признан неэффективным в исследовании М. Teichert и соавт. [7], авторы полагались на лист HARM [11], но каких-либо преимуществ при его использовании не получили.

Данные найденных пилотных исследований [8-10] не позволяют сделать конкретных выводов, их можно использовать только в качестве косвенных доказательств эффективности депрескрайбинга сахароснижающих ЛС из-за отсутствия группы сравнения. В пилотном исследовании D. Garfinkel и соавт. [9] отмечена следующая эффективность депрескрайбинга - предложено прекратить прием метформина 5-ти пациентам, прекращен у 3х пациентов (60%), что соответствует результатам сравнительного исследования [6].

На основании имеющихся малочисленных литературных данных можно сделать выводы:

1. Замена одного сахароснижающего ЛС на другое безопасна даже у пациентов с нарушением функции почек.
2. Депрескрайбинг сахароснижающих ЛС возможен также и в форме их отмены.
3. Для депрескрайбинга сахароснижающих ЛС можно использовать критерии Бирса, вероятно, не стоит использовать данные листа HARM.
4. Польза STOPP-критериев и остальных чек-листов остается неясной и требует уточнения.
5. Депрескрайбинг по алгоритму Гарфинкела требует методологических уточнений и может быть рассмотрен в следующих изданиях рекомендаций по депрескрайбингу сахароснижающих ЛС при наличии всех вышеописанных уточнений.

Таким образом, у больных с СД2 пожилого и старческого возраста, особенно при наличии синдрома старческой астении, депрескрайбинг сахароснижающих препаратов представляет собой перспективный способ профилактики гипогликемии. В то же время многие аспекты депрескрайбинга сахароснижающих ЛС нуждаются в уточнении.

### **Список литературы**

1. 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.

2. Black CD, Thompson W, Welch V, McCarthy L., Rojas-Fernandez C, Lochnan H, Shamji S, Upshur R, Farrell B. Lack of Evidence to Guide Deprescribing of Antihyperglycemics: A Systematic Review. *Diabetes Ther* 2017; 8:23–31 DOI 10.1007/s13300-016-0220-9
3. Aspinall SL, Zhao X, Good CB, Stone RA, Boresi J, Cox S, Bartholomew C, Jansen D, Guterman S, Patino M, Rivera-Miranda G, Burlingame M, Frazer J, Sellers J, Stanard Steele V, Witt L, Cunningham FE. Intervention to decrease glyburide use in elderly patients with renal insufficiency. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):58–68. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.02.001.
4. Sjöblom P, AndersTengblad Lo'fgren U-B, Lannering C, Anderberg N, Rosenqvist U, Mölsted S, Ostgren CJ. 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. doi: 10.1016/j.diabres.2008.08.014.
5. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(18):1889-1898. doi: 10.1001/jama.2018.16131.
6. Garfinkel D. Poly-de-prescribing to treat polypharmacy: efficacy and safety. *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9(1): 25–43 DOI: 10.1177/ 2042098617736192
7. Teichert M, Luijben SN, Wereldsma A, Schalk T, Janssen J, Wensing M, de Smet P. Implementation of medication reviews in community pharmacies and their effect on potentially inappropriate drug use in elderly patients. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):719–26. doi: 10.1007/s11096-013-9794-8.
8. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(3):549–57. doi: 10.1007/s11096-011-9506-1.
9. 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(18):1648–54. doi: 10.1001/archinternmed.2010.355.
10. Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, Le Saint L, Drame M, Zekry D, Huber P, Chamot C, Gattelet P, Prudent M, Gold G, Michel JP. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: interventional study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *J Am Med Dir Assoc*.2012;13(4):406.e1–7. doi: 10.1016/j.jamda.2011.03.008.

11. Warlé-van Herwaarden M. F., Kramers C., Sturkenboom M. C., van den Bemt P. M. L. A., De Smet P. A. G. M.. Targeting Outpatient Drug Safety. Drug Safety 2012; 35(3): 245–259.doi:10.2165/11596000-000000000-00000.

### **Публикация.**

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