

ПОЛИПРАГМАЗИЯ И ДЕПРЕСКРАЙБИНГ

Одной из наиболее заметных проблем гериатрии является полипрагмазия – ненадлежащее назначение лекарственных средств или назначение 5 и более ЛС. При увеличении возраста пациентов растет риск полипрагмазии и развития нежелательных побочных реакций. По данным литературы при использовании 5 и менее ЛС частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается – до 25% [1]. По данным зарубежного исследования более 300 тыс амбулаторных карт частота полипрагмазии увеличилась от 11,4%. (1995 г.) до 20,8% (2010 г.) [2]. При персонифицированном мета-анализе (5367 пациентов, 1304 НЛР) у госпитализированных пациентов старших возрастных групп было выявлено статистически значимое увеличение риска НЛР по сравнению с таковым в группе пациентов в возрасте ≤ 52 лет: в группе 65-76 лет отношение шансов (ОШ) составило 1,75 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,40-2,19), в группе ≥ 77 лет – 2,12 (95% ДИ 1,70-2,65) [3]. В 2017 году доля россиян старше 65 лет в структуре населения составляла 14,4%, т.е. в группе повышенного риска развития НЛР находятся более 13 миллионов жителей РФ [4].

Центральной гипотезой, вокруг которой строится работа с полипрагмазией в пожилом возрасте, можно назвать принцип «Меньше – лучше». Чем меньше лекарств, тем лучше (или не хуже) будет пациенту. Работа с полипрагмазией в контексте практики и *диссертационной работы* логически строится вокруг трёх элементов:

- а) Профилактика побочных эффектов – снижение рисков полипрагмазии
- б) Выявление побочного эффекта
- в) Устранение побочного эффекта

Пункты (а) и (в) относятся к понятию «депрескрайбинг». Чтобы перейти к нему, нужно сначала описать методологию выявления побочных эффектов.

Выявление побочных эффектов

Выявление состоит из 3 этапов

- а) Оценка риска развития побочного эффекта.

В контексте *диссертационной работы* это имеет значение для дальнейшего выделения подгрупп.

- б) Выявление симптома, предположительно связанного с лекарством

в) Оценка связи принимаемого ЛС и новым симптомом, с целью определить, является он побочным эффектом или нет

Оценка риска развития НЛР [1]

Может производиться двумя методами:

1. Шкала GerontoNet
2. Шкала ADRROP

Таблица 1. Шкала GerontoNet (оценка риска НЛР у госпитализированных пожилых пациентов)

Факторы риска НЛР	Баллы
≥ 4 заболеваний или хронических состояний	1

Хроническая сердечная недостаточность	1
Заболевания печени	1
Количество назначенных ЛС	
<5	0
5 –	7 1
≥ 8	4
НЛР в анамнезе	2
Почечная недостаточность (???? уточнить)	1

Интерпретация: Баллы суммируются, при сумме баллов 6-7 риск развития НЛР составляет более 10%, более 8 баллов – от 21,7% по данным исследования.

Область применения в контексте диссертационной работы: оценка пациентов и стратификация их на группы по данному критерию.

Таблица 2. Инструмент ADRROP

Переменные риска НЛР	Балл
Женский пол	2
Возраст старше 70 лет	3
Расчётная СКФ < 30 мл/мин/м ²	3
Необходимость в помощи ≥ 1 раз для осуществления повседневной деятельности	3
4+ сопутствующих заболеваний/хронических состояний	3
Нарушение функции печени	5
STOPP назначения потенциально не рекомендованных ЛС:	
1 STOPP-критерий	3
≥ 2 STOPP-критериев	6
≥ 1 падения за прошедший год	2

Интерпретация: Баллы суммируются, при сумме баллов 6-7 риск развития НЛР составляет более 10%, более 8 баллов – от 21,7% по данным исследования.

Область применения в контексте диссертационной работы: оценка пациентов и стратификация их на группы по данному критерию.

2. Выявление симптома, предположительно связанного с лекарством

Заподозрить связь симптома с лекарством можно с помощью

- а) исключения других причин
- б) построения графика время-эффект-назначения

Описание: на оси X (время) отмечаются лекарства пациента с момента начала приема, а также отмечаются потенциальные побочные эффекты для поиска связи

приема лекарства с развитием побочного эффекта (рис. 1).

в) используя пациенто-ориентированную панель определения побочных эффектов (patient-reported outcomes) – когда пациент сам докладывает свои симптомы.

Особенность: такие шкалы обычно адаптированы под отдельные лекарственные группы, но не под прием множества лекарств.

г) проведя диагностический депрескрайбинг (смотрите далее)

3. Оценка связи принимаемого ЛС и новым симптомом, с целью определить, является он побочным эффектом или нет

Для определения такой связи используется шкала Наранжо и алгоритм Karch F.E., Lasagna L [5,6]

В контексте диссертации необходима для учёта побочных эффектов и определения их связи с принимаемым лекарством, а также – приведение их в соответствие с классификацией ВОЗ.

Таблица 3. Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарство-НПР» по ВОЗ [7]

Определенная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НПР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата.
Вероятная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна.
Возможная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.
Сомнительная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.
Условная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НПР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемой НПР нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива.

2. Методы депрескрайбинга

Депрескрайбинг - это запланированный или ситуационный процесс снижения дозы, отмены или замены лекарственного средства с целью повышения уровня безопасности пациента, а также профилактики или устранения нежелательных реакций. Классифицировать депрескрайбинг можно по нескольким категориям:

По цели проведения

- (1) профилактический,
- (2) терапевтический,
- (3) диагностический

Профилактический депрескрайбинг означает, что нежелательная побочная реакция (НПР) ещё не развилась и проведение этого вмешательства не повлияло на текущее состояние пациента. *Терапевтический* депрескрайбинг - это вмешательство при имеющейся НПР, целью которого является её ликвидация. *Диагностический* депрескрайбинг - вмешательство, позволяющее определить, является ли жалоба пациента новым заболеванием или это НПР.

2. По количеству лекарственных средств, подвергающихся депрескрайбингу

- (1) Полидепрескрайбинг
- (2) Изолированный депрескрайбинг

Полидепрескрайбинг характеризуется системным подходом к отмене множества групп ЛС. Он может быть исполнен в 3 вариантах:

1) с использованием чек-листов: критерии Бирса, STOPP/START, листы FORTA, HARM и т.д. [8,9,10,11]

2) С использованием алгоритма GP-GP, разработанного видным деятелем депрескрайбинга Дореном Гарфинкелом, основанного на анализе имеющейся литературы, где целесообразность применения лекарства оспаривается или доказывается с помощью клинической эпидемиологии.

3) комбинированный метод, с использованием экспертной оценки.

Изолированный депрескрайбинг. Под изолированностью подразумевается депрескрайбинг отдельного класса препаратов путем разработки соответствующих клинических рекомендаций. Примерами являются рекомендации Канады, 4 группы ЛС [12,13,14,15], Австралии, 1 группы ЛС [16], и России.

В ряде исследований [17,18] было отмечено влияние на ментальные показатели и когнитивные функции. Автором было отмечено, что когнитивные функции могут улучшаться и замедляется прогрессирование деменции при снижении числа принимаемых ЛС.

1. Оценка листа назначений и всех принимаемых пациентом лекарств.

Выделить:

- 1) надлежащим образом назначенные лекарства
- 2) лекарства, назначенные не надлежащим образом

Определяется “надлежность” назначения по порядку, 2 способами:

- а) оценка соответствия назначения лекарства показаниям, использование индекса МАІ
- б) оценкой назначения с помощью ограничительных листов

2. Проведение депрескрайбинга согласно ограничительным листам и согласно имеющимся клиническим рекомендациям.

Пример: STOPP/START-критерии предписывают (случай). Согласно проекту

Таблица 1. Характеристика ограничительных листов

(прикреплена)

Таблица 2. Пример применения STOPP/START-критериев в комбинации с экспертной оценкой по отношению к пожилой пациентке с когнитивными нарушениями.

Постоянно принимаемые ЛС		
ЛС, доза	Экспертное заключение	Результат
Таб. Мелоксикам 15 мг на ночь 1 т.	<i>АГ 2-3 степени (STOPP-критерий)</i>	Отмена ЛС
Метформин 850 мг по 1 таб на ночь	ЛС выбора для лечения сахарного диабета у пожилых	продолжить прием
Гликлазид МВ 60 мг утром	продолжить прием в связи с достижением целевых цифр гликемии и отсутствием данных за гипогликемию	продолжить прием
Толперизон 150 мг по 1 таб 2 раза в день	Неэффективность, сохранение хронической боли, потенциальное повышение риска падений	Отмена, занятие с инструктором ЛФК
Триметазидин 20 мг по 2 т утром и вечером	отсутствие четких показаний	Отмена ЛС
Бетагистин 24 мг по 1 таб * 2 р.д.	отсутствие клинического эффекта	Отмена ЛС
Крем ибупрофен местно 1 р. Вечером	пациентка отмечает клинический эффект от применения	Разрешен прием по требованию
Крем "Софья. Экстракт пиявки" местно 1 р. вечером (14 лекарственных формул)	Отсутствие доказательств о вреде и пользе препарата	Отмена ЛС
БАД "Вечернее биокор"	Отсутствие доказательств о вреде и пользе препарата	Отмена ЛС

Метамизол натрия + питофенона гидрохлорид + фенпиривия бромид 500 мг/5 мг/0,1 мг	АГ 2-3 степени (STOPP-критерий)	Отмена ЛС
Периодически применяемые ЛС (2-3 раза в неделю)		
Ацетилсалициловая кислота 240 мг + парацетамол + кофеин 200 мг/200 мг/40 мг	АСК > 150 мг/сут, АГ 2-3 степени (STOPP-критерий)	Отмена ЛС
Доксиламин 15 мг при нарушениях сна	Принято решение оценить сон без снотворных	Отмена ЛС
Сеннозиды А и В при запорах, 13,5 мг	Отсутствие объективных данных о запорах, полипрагмазия	Отмена ЛС
Активированный уголь+Желчь+Крапивы двудомной листья+Чеснока посевного луковичи 25 мг/80 мг/5 мг/40 мг	Отсутствие доказательств о вреде и пользе препарата, полипрагмазия	Отмена ЛС

Как определить группы исследуемых пациентов?

Для того, чтобы сформировать критерии включения и исключения необходимо изучить основные исследования по депрескрайбингу:

Шаг 1. Для поиска литературных источников можно использовать ключевые слова «deprescribing» в комбинации с лекарственной группой, которая вам интересна.

Шаг 2. Изучите максимальное число исследований депрескрайбинга интересующей лекарственной группы, а именно – описание пациентов, которые участвуют в клинических исследованиях.

Примечание: при использовании ограничительных листов обычно проводится полидепрескрайбинг – депрескрайбинг множества лекарств. В исследовании принимают участие разнородные группы пациентов с довольно свободными критериями включения и исключения.

Недостатки такого подхода: слишком разнородная группа пациентов, потенциально могут возникнуть сложности при получении одобрения диссертационного совета.

Как определить конечные точки?

Конечные точки – это единицы оценки эффекта вмешательства, в данном случае – депрескрайбинга.

Методология «от противоположного»: при оценке депрескрайбинга в некоторых случаях оценивается отсутствие разницы между продолжением лекарственной терапии и депрескрайбингом.

Методология определения конечных точек: нужно найти исследования с депрескрайбингом интересующей группы лекарств и определить, как именно в целевых исследованиях оценивают результат депрескрайбинга.

Таблица 3. Методы оценки конечных точек

Группа лекарств	Методы оценки конечных точек
<p>Антигипертензивные и ЛС для лечения ХСН (иАПФ, БРА II, диуретики, бета-блокаторы, блокаторы рецепторов кальция) [19-22; 23-40]</p>	<p>При ХСН</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Необходимость или отсутствие необходимости в инициации терапии группой ЛС, а также – успешная отмена лекарственной группы 2) Симптоматика ХСН (наличие одышки, усталости), показатели ЧСС, АД 3) Показатели нагрузочных тестов 3) Среднее время до возобновления терапии диуретиками 4) отслеживание динамики класса по NYHA с помощью теста 6-минутной ходьбы 5) физикальное обследование, взвешивание 6) ПНУП,альдостерон, эндотелин-1, аргенин-вазопрессин, ренин плазмы, норадреналин 7) опросник качества жизни Minnesota Living с дополнением по ХСН, <p>Инструментальные исследования:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) параметры ЭхоКГ, основное внимание – фракция выброса ЛЖ 2) Рентгенологическое исследование легких <p>Точки серьезных побочных эффектов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) смертность. 2) сердечно-сосудистая смертность 3) смертность от ХСН 4) госпитализация в связи с ХСН 5) госпитализация по другим (всем) причинам
<p>Антипсихотические ЛС [41-50]</p>	<p>Первичные конечные точки:</p> <p>Поведенческие и психиатрические сипмтомы по шкале NPI (The Neuropsychiatric Inventory-10) Качество жизни по шкале DCM Поведенческие симптомы (краткая оценочная психиатрическая шкала (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS) (среднее значение, баллы), проявления возбуждения (опросник Кое-Мансфилд для возбуждения - Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)) (средние значения).</p> <p>Вторичные конечные точки (среднее значение): побочные эффекты (Abnormal involuntary Movement Scale - шкала AIMS), когнитивные функции (MMSE), Подшкала «тяжесть» шкалы общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI-S)</p> <p>Время оценки: одна неделя после начала тейперинга дозы (неделя 1), тейперинг первого этапа (неделя 3), конечная точка первого этапа (неделя 10), тейперинг второго этапа (13 неделя), конечная точка второго этапа (неделя 20)</p> <p>Вторичные исходы: качество жизни - болезнь Альцгеймера (QoL-</p>

	<p>AD), батарея тестов для оценки выраженных когнитивных нарушений (Severe Impairment Battery, SIB), шкала оценки физического самообслуживания (Physical Self-Maintenance Scale — PSMS), шкала стадий развития деменции (Clinical Dementia Rating — CDR),</p> <p>Шкала наблюдаемого физически агрессивного поведения PAB-S (Physically Aggressive Behavior Scale) (0, 1, 2, 4 недели).</p> <p>Шкала оценки когнитивной функции CAS, Шкала клинической гериатрической оценки Сандоз SCAGS, Лондонская психогериатрическая рейтинговая шкала LPRS, АД (САД и ДАД) – неделя 0, 2</p> <p>Шкала ВЕНАВЕ-AD,</p>
<p>Ингибиторы протонной помпы [51-71]</p>	<p>Прекращение приема</p> <p>Снижение дозы</p> <p>Число НН ИПП в начале исследования</p> <p>Число НН ИПП в конце исследования</p> <p>Общее количество НН ИПП</p> <p>Количество запланированных депрескрайбингов</p> <p>Успешных на 1-ый месяц</p> <p>Успешных на 3 месяц</p> <p>(Успех = снижение дозы или прекращение приема)</p> <p>Примечание: <i>Критерии НН ИПП:</i> - Хроническое использование ИПП - Нет показаний для профилактики стрессовых язв по EAST “Stress Ulcer Prophylaxis” guidelines</p>
<p>Сахароснижающие ЛС</p>	<p>Частота отмены глибурида через 135 дней после начала исследования</p> <p>– HbA1c на 3–9 месяцы</p> <p>- Гипогликемия</p> <p>Через 9 месяцев (случай гипокликемии/1000 пациенто-дней)</p> <p>Промежуточные контрольные точки, 3 месяца</p> <p>- успешная отмена</p> <p>- гипергликемия</p> <p>HbA1c</p> <p>- в начале исследования</p> <p>- через 3 месяца</p> <p>- через 6 месяцев</p> <p>- через любой больший период времени, устанавливаемый исследователем</p> <p>смерть то всех причин</p> <p>Успех прекращения приема специфических ЛС, включая инсулины, метформин, препараты сульфонилмочевины и прочие гипогликемические препараты</p>

	<p>Не РКИ: неэффективный депрескрайбинг НН глибенкламид в начале исследования НН глибенкламид в конце исследования</p> <p>Не РКИ: неоднозначный результат Использование классификации PCNE-DRP (Pharmaceutical Care Network Europe – Drug-Related Problems)</p>
Для всех лекарственных назначений	<p>Число ненадлежаще назначенных препаратов на входе в исследование Число ненадлежаще назначенных препаратов в конце исследования Доля лиц а) у которых депрескрайбинг прошел успешно б) у которых депрескрайбинг прошел частично успешно – отмена, замена или изменение дозы 1 препарата, 2 препаратов и так далее</p> <p>- прекращение эксперимента из-за вмешательства родственников - смерть - госпитализация, связанная с заболеванием, из-за которого был назначен препарат, подвергшийся депрескрайбингу</p>

Изолированный депрескрайбинг

В качестве изолированного депрескрайбинга рассматривается депрескрайбинг отдельной группы лекарственных средств. В данном разделе приведены наиболее хорошо проанализированные авторским коллективом лекарственные группы, но - далеко не все.

Ингибиторы протонной помпы

Депрескрайбинг этой группы ЛС является наиболее развитым в отношении остальных. У депрескрайбинга ИПП очень развиты схемы депрескрайбинга, а также – группа показаний и противопоказаний к нему.

Потенциальная польза депрескрайбинга ИПП:

1. Снижение риска развития НПР: по данным L. Serra-Prat и соавт. [79] *ИПП* занимают *2 место* в структуре потребления лекарственных средств у пожилых вместе с антацидами (229 на 252 пациента) наряду с НПВС (8,5% от всех потребляемых лекарств для каждой группы), после занявших 1-ое место наибольшей группы антигипертензивных препаратов (17,6%). Среди выписывающихся из экстренных отделений стационара пациентов ненадлежащее назначение ИПП отмечено у 30% [80].

2. Снижение смертности. В когортном наблюдательном исследовании Y.Xie и соавт [81] с участием более 3 млн. человек было обнаружено повышение риска смерти (ОтшР 1,15, [95% ДИ 1,14-1,15], при применении ИПП по сравнению с когортой пациентов, не принимающих ИПП. Интересно, что в эту работу было включено одно проспективное исследование пожилых людей (средний возраст 80,0±5,9 лет], n = 419) [82]; в нём была определена зависимость летальности от дозы ИПП - высокие дозы статистически значимо увеличивали риск смерти от любой причины в течение года, Hazard ratio 2,59 [95% ДИ 1,22-7,16].

3. Профилактика риска развития следующих состояний: остеопороза, деменции, дефицита витамина В12 и железа, нарушения функции почек, развитие осложнений, вызванных *Cl. Difficile*, пневмоний, сердечно-сосудистых событий и новообразований [83].

Варианты депрескрайбинга

1. Одномоментная отмена ИПП

Потенциал изучения: выделение групп пациентов, которые легко переносят полную отмену ИПП.

Примечание: в большинстве исследований с использованием стоп-листов используется одномоментная отмена ИПП

Потенциал изучения: сравнение с другими вариантами депрескрайбинга ИПП в режиме head-to-head.

2. Тейперинг

Постепенное (тейперинг), оптимально с частотой 1 раз в 1-3 недели, двукратное снижение суточной дозы ИПП или последовательное назначение ИПП с частотой «один раз в сутки» вместо «два раза в сутки» (если применимо), «через день», «через 2 дня» и т.д.

Потенциал изучения: выделение групп пациентов, которые легко переносят полную отмену ИПП. Определение наиболее безопасной схемы тейперинга по времени. Например, будет интересно сравнить тейперинг с интервалом в 1 неделю и тейперинг с интервалом в 3 недели. Не менее интересным является сравнение тейперинга с ежедневным приемом ИПП и прерывистым – с частотой приема ИПП через день или через два-три.

3. Прием ИПП по требованию

Ежедневный прием препарата в течение достаточного для купирования рефлюкс-связанных симптомов периода. При этом прием может быть даже разовым, при отсутствии симптомов после первого приема. При разрешении симптомов отменяются до возвращения симптоматики.

Доза: ИПП при этом применяются 1 раз в день в стандартной или уменьшенной в два раза от прежней суточной дозы. При возвращении симптомов алгоритм повторяется снова. Логическое дополнение тейперинга или одномоментной отмены ИПП при возвращении симптомов.

4. Снижение дозы ИПП или поддерживающая терапия ИПП

Если она проводится половинными от стандартных суточными дозами ИПП у больных с рефлюкс-эзофагитом степеней тяжести С и D по Лос-Анджелесской классификации после эпителизации эрозий и устойчивого купирования симптомов ГЭРБ. Если симптомы ГЭРБ при поддерживающей терапии удастся контролировать лишь стандартными или двойными суточными дозами ИПП, вопрос о депрескрайбинге этих лекарственных препаратов следует рассмотреть позже.

5. Замена ИПП на блокатор H₂-гистаминовых рецепторов

Экспертной группой создателей протокола депрескрайбинга ИПП Российской Федерации [84] этот вариант депрескрайбинга не поддерживается. Однако замена ИПП на блокатор H₂-гистаминовых рецепторов рассматривают составители канадского протокола [85] и такую замену исследователь имеет право рассматривать в диссертационной работе при наличии одобрения этического комитета.

Противопоказания:

1. пищевод Баррета
2. рефлюкс-эзофагит степени С или D до эпителизации эрозий
3. высокий риск образования язв и/или кровотечения из верхних отделов ЖКТ (кровотечения в анамнезе, осложненное течение язвенной болезни желудка или 12ПОТК, синдром Золлингера-Эллисона, другие тяжелые состояния, связанные с гиперсекрецией соляной кислоты)
4. гастропротекция при терапии НПВС*, ацетилсалициловой кислотой, при двойной или тройной антитромботической терапии, монотерапии ингибитором P2Y12 рецепторов тромбоцитов или монотерапии антикоагулянтом ранее 8 недель терапии ИПП и без подтверждения факта отсутствия эрозий/язвенных дефектов и/или при одновременном приеме этих препаратов с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, системными глюкокортикостероидами.

Депрескрайбинг антипсихотических ЛС

По данным систематического обзора Кокрейн (ссылка) депрескрайбинг антипсихотических лекарственных средств является безопасным вмешательством. Однако при оценке этого вмешательства

Какие задачи стоит преследовать при изучении депрескрайбинга антипсихотических лекарств, кроме защиты диссертации?

1. Увеличение количества данных о депрескрайбинге антипсихотических ЛС
2. Определение лучшего режима депрескрайбинга
3. Определение показаний депрескрайбинга
4. Формирование отчетности о нежелательных побочных реакциях, в том числе - с использованием IT-решений
5. Оценка жестких конечных точек: смертности и госпитализаций

Российскими и зарубежными рекомендациями рассматриваются два режима, о преимуществах которых невозможно сделать суждений из-за недостаточного количества доказательных данных:

Алгоритм депрескрайбинга:

Режим 1. Снижение дозы до 75%, 50% и 25% от первоначальной дозы (шаг титрации - 1 раз в 2 недели) перед полной отменой

Режим 2. Каждую неделю примерно на 50% уменьшать предыдущую дозу до достижения дозировки ЛС, составляющей 25% от его начальной дозы, затем полностью отменить.

Большая часть имеющихся доказательств относится только к проживающим в домах престарелых или пациентам, находящимся в психogerиатрических или гериатрических палатах длительного пребывания (стационарное лечение). Только в одном исследовании участвовали пациенты старших возрастных групп, проживающие в семьях и домашних условиях, поэтому полученные данные не могут быть экстраполированы на эту социальную группу лиц пожилого и старческого возраста.

Депрескрайбинг при артериальной гипертензии и ХСН

Потенциальная польза:

1. Снижение риска возникновения НПР. 1-ое место наибольшей группы антигипертензивных препаратов (17,6%) [L. Serra-Prat и соавт. 10]. Среди выписывающихся из экстренных отделений стационара пациентов ненадлежащее назначение ИПП отмечено у 30% [17]. Медиана количества одновременно назначенных ЛС среди этой когорты пациентов составляет от 6 до 11 [3], а частота применения 10 и более препаратов достигает 26% [4].

2. Снижение рисков развития старческой астении. Антигипертензивная терапия может быть небезопасной и приводить к развитию нежелательных побочных реакций, таких как чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, повышенный риск падений, снижение качества жизни.

Депрескрайбинг при ХСН

Согласно данным систематического обзора [23, 86, 87], основная часть исследований ХСН сосредоточена на депрескрайбинге при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Важно: При СН со сниженной фракцией выброса депрескрайбинг не показал себя эффективным и безопасным вмешательством.

Депрескрайбинг при ХСН имеет ограниченный потенциал применения из-за высокого уровня неопределенности в отношении эффективности и безопасности этого вмешательства. При СН с сохраненной ФВ депрескрайбинг диуретиков в исследовании van Kraaij и соавт. [88] с участием 29 пациентов, из 19 человек в группе депрескрайбинга 14 успешно перенесли депрескрайбинг диуретика, в то время как 5 человек вернулись на прежнюю дозу. Отмена диуретиков привела у 11 пациентов, успешно перенесших отмену фуросемида, к снижению активности ренина плазмы, что коррелировало со снижением систолического и диастолического АД [88].

Какие задачи стоит преследовать при изучении депрескрайбинга лекарств для лечения сердечной недостаточности, кроме защиты диссертации?

1. Увеличение мощности исследований.
2. Проведение исследований у пациентов с СН с сохраненной ФВ, как у перспективной группы депрескрайбинга, в отличие от пациентов с СН с низкой ФВ.
2. Стандартизация методологии, увеличение периода наблюдения, увеличения данных о депрескрайбинге разных лекарственных групп антигипертензивной терапии.
3. Определение показаний депрескрайбинга при ХСН
4. Формирование отчетности о нежелательных побочных реакциях, в том числе с использованием IT-решений
5. Оценка жестких конечных точек: смертности и госпитализаций
6. Оценка и поиск конечных точек, которые могут наиболее объективно отражать изменения при депрескрайбинге.

Депрескрайбинг при артериальной гипертензии

О.Д. Остроумова и соавт. [87] подчеркивают высокий потенциал внедрения депрескрайбинга АГП по отношению к пациентам с синдромом старческой астении.

При этом следует отметить, что алгоритмы депрескрайбинга АГП довольно

резкие: отмена препаратов происходит либо в момент принятия решения в полной дозе. Исходя из предшествующего опыта анализа депрескрайбинга при ХСН и критериев исключения, нужно вынести «особые» группы пациентов, которым депрескрайбинг антигипертензивной терапии не показан:

- инфаркт миокарда в течение 3 лет перед инициацией депрескрайбинга
- ХСН со сниженной фракцией выброса

Алгоритм депрескрайбинга. Ключевым исследованием является исследование DANTE (*Effect of Discontinuation of ANtihypertensive Treatment in Elderly people on cognitive functioning*): монотерапия с помощью блокаторов кальциевых каналов (БК), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецептора ангиотензина 2 (БРА) или диуретика прекращалась сразу, монотерапия бета-блокаторами (ББ) прекращается по ступеням – сначала доза уменьшается вдвое, через 1 неделю ББ отменяется полностью. Если пациент принимает комбинированную АГТ, врач сам выбирает, какой препарат отменить первым. Таким образом первый препарат отменяется сразу, а доза второго сначала уменьшается вдвое, а через 1 неделю – отменяется полностью. Если применяется тройная терапия артериальной гипертензии, то два АГП отменяются сразу, прием третьего препарата продолжается 2 недели. Затем доза третьего АГП снижается в 2 раза, а далее – отменяется полностью. В случае приема 4 АГП рекомендовано провести консультацию со вторым гериатром (в оригинале DANTE – эту процедуру выполняли врачи общей практики и при необходимости – консультировались с гериатром).

В исследовании DANTE верхней границей повышения АД при депрескрайбинге было САД/ДАД 200/120 мм рт. ст., но другие исследователи ставили более низкие границы, например, повышение АД до 160 мм рт. ст.

Какие задачи стоит преследовать при изучении депрескрайбинга лекарств для лечения сердечной недостаточности, кроме защиты диссертации?

1. Увеличение количества данных о депрескрайбинге при ХСН – их сейчас мало.
2. Стандартизация методологии и увеличение размера выборки, увеличение периода наблюдения, оценка депрескрайбинга разных лекарственных групп антигипертензивной терапии.
3. Определение показаний депрескрайбинга
4. Формирование методологии контроля побочных эффектов и контроля эффективности депрескрайбинга
5. Оценка жестких конечных точек: смертности и госпитализаций
6. Оценка и поиск конечных точек, которые могут наиболее объективно отражать изменения при депрескрайбинге.

Депрескрайбинг сахароснижающих лекарственных средств
Потенциальная польза:

1. **Снижение риска полипрагмазии**
2. **Снижение риска гипогликемии.** У больных СД, уровни HbA1C как больше, так и меньше медианы (7,6%) были ассоциированы с повышенным риском развития синдрома СА [89]. В проспективном исследовании женщин в возрасте 70-79 лет,

HbA1c $\geq 8,0\%$ на исходном визите (по сравнению с $< 5,5\%$) риск развития синдрома старческой астении утраивался (период наблюдения - более 8 лет) [90]. С другой стороны, синдром СА, особенно саркопения и/или деменция, являются факторами риска гипогликемии, что замыкает порочный круг [90].

3. Риск деменции. В исследовании ACCORD [91] выяснена закономерность: деменция способствует развитию гипогликемии, а гипогликемия – деменции. Также у пациентов с СД2, получавших лечение инсулинами или препаратами сульфонилмочевины, частота тяжелой гипогликемии, требующей медикаментозной коррекции, и гипогликемической комы были выше при наличии деменции по сравнению с больными СД2 без деменции, разница была статистически значимой [91].

Методы депрескрайбинга: депрескрайбинг с помощью снижения дозы, отмены или замены лекарственных средств. На текущий момент российскими авторами считается наиболее безопасным для пациента вариант замены опасного сахароснижающего ЛС на более безопасное [89].

У пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, особенно при наличии синдрома старческой астении, депрескрайбинг сахароснижающих препаратов представляет собой перспективный способ профилактики гипогликемии. 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. Определение алгоритмов депрескрайбинга для различных групп сахароснижающих лекарств.
4. Определение модели мониторинга состояния пациентов, подвергшихся депрескрайбингу.

Если врач-гериатр захочет провести корректировку дозы сахароснижающей терапии, ему лучше обратиться за помощью к врачу-эндокринологу. *Соответственно, в протоколе диссертационного исследования лучше написать, что пересмотр терапии должен производиться с участием эндокринолога.*

Резюмируя

вышеописанное

При выполнении диссертации, связанной с депрескрайбингом, гериатру-исследователю следует определить:

1. Что он хочет узнать и какого результата достичь
2. Исходя из этого определить набор опросников и тестов, входящих в комплексную гериатрическую оценку
3. Определить, какие конечные точки он будет использовать для оценки эффекта вмешательства
4. Определить методологию депрескрайбинга, которая соответствует целям исследования.

Как работать над депрескрайбингом остальных лекарственных групп?

Депрескрайбинг остальных лекарственных групп может также регулироваться протоколами разных стран. Например, канадский протокол депрескрайбинга бензодиазепинов [92] или австралийский – ингибиторов АХЭ и мемантина имеет свой протокол [93], недавно был проведен систематический обзор Burgos N. и соавт. [94] .

1. Исследователь или диссертант должен провести поиск литературы, желательно – без ограничения по времени. Очень большой пласт работ по депрескрайбингу, особенно ХСН, был проведен в 80-90-е годы XX века, зачастую без цели оценить эффективность и безопасность депрескрайбинга, а скорее наоборот – показать, что отсутствие лечения и его отмена переносятся хуже, чем его наличие.
2. Можно ориентироваться на новые труды ведущих исследователей в сфере депрескрайбинга, например Emily Reeve. Она ведёт свой twitter и вы можете легко отслеживать тренды депрескрайбинга, в том числе – подписавшись на twitter-аккаунт одного из сообществ. *Важно следить за трендами депрескрайбинга, чтобы не делать двойную работу с одной стороны, и знать, какие работы пользуются популярностью в среде, с другой.*
3. Врач-гериатр, выполняя диссертацию в одиночку, должен рассчитывать свои силы. Особенно – при оценке объема КГО и периодичности наблюдения за пациентом.

Желаем успехов коллегам в описании методологии и реализации депрескрайбинга с участием ваших пациентов.