

**Депрескрайбинг антипсихотических лекарственных средств,
применяемых при лечении поведенческих и психотических симптомов
деменции и инсомнии у пациентов 60 лет и старше**

Проект протокола

Версия 2.0. от 01 октября 2019 г.

**Председатели рабочей группы: профессор, д.м.н. О.Н. Ткачева,
профессор, д.м.н. З. И. Кекелідзе, 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, профессор, д.м.н. А.Б. Шмуклер**

**Члены рабочей группы: д.м.н., Л.И. Пищикова, профессор, д.м.н. Ю.И.
Полищук, к.м.н. О.Р. Смирнов, профессор, д.м.н. Л.С. Круглов, к.м.н.
А.П. Переверзев, к.м.н., доцент И.В. Голобородова, к.м.н. А.А. Радочина,
Р.И. Исаев, Г.С. Краснов**

Экспертный совет

**Председатели экспертного совета: академик РАН, профессор, д.м.н.
В.И.Петров, профессор, д.м.н. Н.Г.Незванов, академик РАН, профессор,
д.м.н. Н.Н. Яхно**

Члены экспертного совета

Список сокращений

АД - артериальное давление

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДИ - доверительный интервал

ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а)

НПР - нежелательные побочные реакции

ОР - относительный риск

ОтнР - отношение рисков

ОШ - отношение шансов

ПНИ - психоневрологические интернаты

ЧСС - частота сердечных сокращений

Увеличение продолжительности жизни и постарение населения, отмечаемые в последние 20-30 лет, привели к росту количества пожилых пациентов, страдающих, как правило, двумя и более хроническими заболеваниями. Этим, отчасти, можно объяснить широкое распространение в гериатрической практике полипрагмазии. Полипрагмазия - назначение большого количества лекарственных средств (ЛС) — (от греч. *poly* — много + *pragma* — предмет, вещь) [1].

В группе пациентов старше 65 лет частота полипрагмазии составляет 36,37% [2]. По данным систематического обзора N. Jokanovic и соавт. [3] распространенность полипрагмазии особенно высока в учреждениях долговременного ухода: 91%, 74% и 65% жителей принимали более 5, 9 и 10 ЛС, соответственно [3].

При полипрагмазии увеличивается вероятность развития нежелательных побочных реакций (НПР), особенно у лиц пожилого и старческого возраста [1]. Так, например, по данным мета-анализа E. V. Voerker и соавт. [4], в который были включены данные 5367 пациентов всех возрастных групп, наиболее часто НПР развиваются у пациентов в возрастной группе ≥ 77 лет (по сравнению с группой больных в возрасте до 52 лет для непредсказуемых НПР отношение шансов (ОШ) 2,12 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,70-2,65), $p < 0,05$; для предсказуемых – 2,55 (95% ДИ 1,70-3,84), $p < 0,05$).

Одним из способов борьбы с полипрагмазией является депрескрайбинг [5], то есть запланированный процесс снижения дозы, отмены или замены ЛС с целью повышения качества жизни пациента [6]. Особое значение имеет депрескрайбинг антипсихотических ЛС, т.к. они назначаются при деменциях разного типа, широко распространенных у пожилых.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) среди людей старше 60 лет от 5 до 8 человек из 100 страдают деменцией [7]. По данным J. Vohlken и соавт. [8] 47,7% пожилых людей с деменцией получают антипсихотики для коррекции поведенческих расстройств. Назначение антипсихотических препаратов широко распространено в домах престарелых (учреждениях долговременного ухода) для лечения поведенческих и психотических симптомов деменции [8]. Нарастающее применение антипсихотиков - общемировой тренд. Например, назначение кветиапина в Канаде для лечения нарушений сна в период с 2005 по 2012 год выросло в 10 раз [9]. Частота использования антипсихотических ЛС пациентам с деменцией варьирует в разных странах от 17,7% по данным аудита в Великобритании [10] до 29% в Ирландии по данным аналогичного аудита [11].

Прием антипсихотических ЛС, особенно у больных пожилого и старческого возраста, ассоциирован с высоким риском развития серьезных НПР, в том числе

фатальных [6]. В исследовании Евросоюза и Израиля было отмечено, что у больных, принимающих антипсихотические ЛС, в конце периода наблюдения (12 месяцев) смертность повышалась при наличии потенциальных лекарственных взаимодействий с другими ЛС - отношение рисков (ОтнР) 1,71 (95% ДИ 1,15–2,54) [12].

Хотя причинно-следственные связи между проводимым лечением антипсихотическими ЛС и спектром развивающихся на этом фоне соматических НПР изучены недостаточно, следует отметить, что прием антипсихотиков ассоциирован с инфарктом миокарда (относительный риск (ОР) 2,19 (95% ДИ: 1,11-4,32) за первые 30 дней) [13], удлинением интервала QTc (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,1 - 8,3) [14], инсульта (ОШ 9,9; 95%, ДИ: 5,7–17,2) [15], пневмонией [6], лекарственно-индуцированным сахарным диабетом [16], учащением падений и переломов (ОР 2,0, 95% ДИ 1,6-2,6) [6, 17-20], ухудшением когнитивных функций [6] и др. (приложение 1).

Мы составили Протокол депрескрайбинга антипсихотических ЛС у пациентов старшего возраста, чтобы предоставить рекомендации практикующим врачам для направления на консультацию к психиатру для отмены им антипсихотических ЛС с целью предотвращения развития НПР. Депрескрайбинг антипсихотических ЛС был выбран как наиболее актуальный и в наибольшей мере влияющий на качество жизни больных старших возрастных групп.

Наша основная целевая аудитория включает российских врачей первичного звена и врачей домов престарелых, психоневрологических интернатов (ПНИ): психиатров, терапевтов, врачей общей практики, клинических фармакологов, неврологов, среднего медицинского персонала и специалистов, которые осуществляют уход за пациентами, принимающими антипсихотические ЛС.

Целевая популяция пациентов включает пациентов 60 лет и старше, принимающих антипсихотические ЛС по поводу поведенческих и психотических симптомов деменции, лечения первичной или вторичной инсомнии. Данный протокол не распространяется на тех пациентов с вторичной инсомнией, кто принимает антипсихотические ЛС для лечения шизофрении, шизоаффективного расстройства, биполярного расстройства, и тех, кто принимает антипсихотические ЛС в качестве дополнительной терапии для лечения депрессивного расстройства, пациентов с деменцией, у которых антипсихотические ЛС применялись для лечения поведенческих и психотических симптомов менее одного месяца либо они не были купированы.

Российский протокол депрескрайбинга антипсихотических лекарственных средств, применяемых при поведенческих и психотических симптомах деменции и инсомнии у пациентов 60 лет и старше

(проект, версия 2.0. от 01 октября 2019 года)

Цель

Разработать на основе доказательного метода и фактических данных клинические рекомендации, которые могут помочь практикующим врачам принимать решения с помощью врачей психиатров, когда и как у пациентов старшего возраста безопасно уменьшать дозы и отменять антипсихотические ЛС, применяемые при поведенческих и психотических симптомах деменции и инсомнии.

Методы

В рабочую группу вошли 15 медицинских экспертов и практикующих врачей (из них 9 докторов медицинских наук, 4 кандидата медицинских наук по специальностям "гериатрия", "психиатрия", "нервные болезни", "клиническая фармакология", "внутренние болезни", "кардиология"); участники раскрыли конфликты интересов. Процесс разработки рекомендаций включал детальное изучение имеющегося канадского протокола по депрескрайбингу антипсихотических ЛС [21], самостоятельный поиск литературных источников и подготовку обзора литературы по рискам продолжительного приема антипсихотических ЛС у лиц старшего возраста [6] (приложение 1), по доказательной базе депрескрайбинга антипсихотических ЛС у больных, применяемых при поведенческих и психотических симптомах деменции [22] (приложение 2) и инсомнии, с оценкой соотношения польза/вред от депрескрайбинга антипсихотических ЛС. Данные были получены из Кокрейновского систематического обзора (2018 г.) [23] исследований по депрескрайбингу антипсихотических ЛС при поведенческих и психотических симптомах деменции. Был проведен систематический поиск литературных данных для оценки пользы использования антипсихотических ЛС при инсомнии. Процесс разработки рекомендаций включал последовательный синтез информации из литературы, обзоров, клинических исследований по НПР при применении антипсихотических ЛС, депрескрайбингу антипсихотических ЛС, детальный сбор информации из личных встреч членов рабочей группы, онлайн и телефонных консультаций.

Поскольку в ходе проведенного нами специального поиска научной литературы не было найдено исследований, посвящённых депрескрайбину антипсихотических ЛС, используемых для лечения инсомнии, члены рабочей группы приняли решение учесть доводы группы канадских экспертов [21] (приложение 3), которые в первую очередь учитывали при анализе имеющихся данных такие параметры, как общее время сна, латентность сна, удовлетворённость сном [24, 25].

Рабочая группа 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) и среди практикующих врачей для изучения проекта протокола и оценки изменений, сделанных на каждом этапе. Был разработан алгоритм, соответствующий данному протоколу (см. Алгоритм депрескрайбинга антипсихотических ЛС, применяемых при поведенческих и психотических симптомах деменции и инсомнии у пациентов 60 лет и старше - приложение 4).

Протокол был дополнен после обсуждения во время телеконференции, а также через телефонные переговоры и электронную почту, было проведено голосование по окончательной формулировке положений протокола. С окончательным вариантом протокола согласились все члены рабочей группы и экспертного совета.

Положения о депрескрайбинге ЛС

Депрескрайбинг включает в себя такие понятия как отмена ЛС, снижение дозы ЛС или замена одного ЛС на другое ЛС [6, 21]. Отмена ЛС может быть выполнена либо путем немедленного прекращения приема ЛС, либо путем постепенного снижения дозы (тейперинг) [21]. Уменьшение дозы ЛС включает использование более низкой дозы ЛС (в настоящем протоколе - антипсихотических 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 антипсихотического ЛС, оказывающего негативное воздействие на организм пациента или увеличивающего риск развития осложнений, на другое антипсихотическое ЛС с более низкими рисками развития НПР.

Рекомендации

Мы рекомендуем депрескрайбинг антипсихотических ЛС для пациентов старшего возраста (60 лет и старше) с поведенческими и психотическими симптомами деменции при общей продолжительности приема больше одного месяца, в случае исчезновения симптоматики или в случае возникновения НПР. В дополнение к клиническим рекомендациям был разработан алгоритм депрескрайбинга (приложение 4).

Протокол применим для пациентов старших возрастных групп (60 лет и старше), которым были назначены антипсихотические ЛС при инсомнии или для коррекции поведенческих и психотических симптомов деменции при условии, что указанные симптомы контролируются, или пациент не отвечает на проводимую медикаментозную терапию, или возникли НПР.

Пациентам старших возрастных групп (60 лет и старше) с поведенческими и психотическими симптомами деменции, которые получали лечение антипсихотиками как минимум месяц, и при этом психопатологическая симптоматика стабилизирована, либо отсутствует ответ на медикаментозную терапию, либо возникли НПР, рекомендуется обращение к психиатру для рекомендаций по снижению дозы (тейперинга) или медленного прекращения приёма антипсихотического ЛС с постепенным снижением его дозы с учетом мнения самого пациента, его родственников и лиц, осуществляющих уход за пациентом.

Пациентам старших возрастных групп (60 лет и старше) с первичной инсомнией, которые для ее лечения получают антипсихотики в течение любой продолжительности времени или со вторичной инсомнией, при которой обуславливающие её психические расстройства контролируются, рекомендуется прекращение приёма антипсихотических ЛС. Обычно снижения дозы (тейперинг) не требуется, однако, если пациент получает антипсихотические ЛС для коррекции инсомнии в течение длительного времени (6 месяцев и более), следует рассмотреть необходимость постепенного снижения дозы (тейперинга) антипсихотика перед его полной отменой.

Первым шагом в процессе депрескрайбинга является уточнение, когда был начат приём антипсихотического ЛС, и по какой причине. Это может потребовать обсуждения с пациентом, его родственниками или опекунами, психиатром, который назначил антипсихотическое ЛС. Если пациент использует антипсихотическое ЛС при инсомнии, депрескрайбинг показан, поскольку отсутствуют данные, которые бы свидетельствовали в пользу продолжения приема антипсихотических ЛС по этому показанию.

Противопоказания к депрескрайбингу антипсихотических ЛС

- Шизофрения.
- Шизоаффективное расстройство.
- Биполярное расстройство.
- Хореическая деменция (деменция при болезни Гентингтона)
- Психоз при деменции продолжительностью менее одного месяца.
- Дополнительная терапия большого депрессивного расстройства
- Пациенты, которым неоднократно предпринимались безуспешные попытки депрескрайбинга.

Схемы депрескрайбинга антипсихотических лекарственных средств

Пациентам старшего возраста (60 лет и старше) с поведенческими и психотическими симптомами деменции, которые получали лечение антипсихотическими ЛС как минимум один месяц, при этом поведенческие и психотические симптомы стабилизированы либо отсутствует ответ на медикаментозную терапию, либо отмечается возникновение НПР, после консультации с врачом–психиатром рекомендуется медленное прекращение приёма антипсихотических ЛС с постепенным снижением его дозы (тейперинг) или его полная отмена.

Проведенный нами литературный поиск [22] исследований по депрескрайбингу антипсихотических ЛС при поведенческих и психотических симптомах деменции не выявил исследований, в которых бы сравнивали эффективность и безопасность различных схем снижения дозы (тейперинга) для минимизации риска рецидива поведенческих и психических симптомов деменции. В исследованиях, включенных в Кокрейновский обзор [23], в которых оценивались эффективность и безопасность отмены антипсихотических ЛС при поведенческих и психотических симптомах деменции, в 7 исследованиях использовали различные стратегии снижения дозы (тейперинга), период снижения дозы (тейперинга) варьировал от 1 до 3 недель, в то время как в 3 исследованиях прием антипсихотических ЛС прекращали резко, без предварительного снижения дозы.

Пациентам, которым антипсихотические ЛС были назначены по поводу поведенческих и психотических симптомов деменции, рекомендуется рассмотреть следующие схемы снижения дозы (тейперинга):

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

или

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

Пациентам с тяжелыми поведенческими и психотическими симптомами деменции и/или использующим антипсихотические ЛС в течение длительного времени (более 6 месяцев) рекомендуется более медленное снижение дозы (тейперинг), тщательный мониторинг симптомов отмены и установление чёткого индивидуального плана ведения пациента.

Схема снижения дозы (тейперинга) может быть в ряде случаев разработана индивидуально, в зависимости от начальной дозы антипсихотического ЛС, доступных лекарственных форм.

Пациентам, которым антипсихотические ЛС были назначены для лечения инсомнии, после консультации с психиатром может быть рекомендовано следующее:

- если пациент принимал антипсихотические ЛС в течение короткого периода времени (например, менее 6 недель), то можно сразу прекратить использование антипсихотического ЛС одномоментно, без предварительного снижения дозы;
- если пациент принимал антипсихотические ЛС в течение более длительного периода времени, то предпочтительной стратегией представляется предварительное снижение дозы (тейперинг) антипсихотического ЛС перед его полной отменой;
- если в конкретной клинической ситуации имеется высокая вероятность рецидива инсомнии в случае немедленного прекращения приёма антипсихотических ЛС, тейперинг (предварительное снижение дозы) также является более предпочтительной стратегией депрескрайбинга по сравнению с резкой отменой ЛС независимо от предшествующей длительности приема антипсихотического ЛС.

Все пациенты и их родственники/лица, осуществляющие уход за пациентом должны быть проинформированы о нефармакологических подходах коррекции нарушений сна (гигиена сна) (приложение 5).

Во всех случаях, важное значение имеет вовлечение в принятие решения о депрескрайбинге антипсихотических ЛС пациента и/или его родственников/лиц, осуществляющих уход за пациентом. Пациенту (его родственникам/лицам, осуществляющим уход за пациентом) необходимо привести обоснование депрескрайбинга (например, риск НПР при приеме антипсихотического ЛС), учесть предпочтения пациента (его родственников), они должны быть подробно проинформированы о возможных симптомах, которые могут возникнуть после отмены антипсихотического ЛС.

Мониторинг эффективности и безопасности депрескрайбинга антипсихотических ЛС

Перед началом депрескрайбинга рекомендуется провести:

- 1) измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС),
- 2) ортостатическую пробу,
- 3) оценку психического состояния, мобильности, возможных экстрапирамидных симптомов с помощью шкал РОМА II (приложение 6), Симпсона-Ангуса (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms (SAS) для оценки экстрапирамидных побочных эффектов) (приложение 7) - проводится врачом, прошедшим специальную подготовку.

Рекомендуется использовать не только клинические, но и более объективные методы оценки эффективности и безопасности депрескрайбинга антипсихотических ЛС. С этой целью рекомендуется использовать нейропсихиатрический опросник (Neuropsychiatric Inventory, NPI) (необходим предварительных тренинг специалиста) (приложение 8). С целью мониторингования возможных неврологических побочных эффектов целесообразно использовать шкалу оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) (необходим предварительный тренинг специалиста) (приложение 9). Тщательный мониторинг один раз в неделю является обязательным в процессе снижения дозы (тейперинга) и в дальнейшем после полной отмены антипсихотического ЛС (длительность периода наблюдения устанавливается индивидуально, рекомендуемая минимальная длительность периода наблюдения - не менее 4 недель). При этом может использоваться шкала общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI) (приложение 10).

Врачи и родственники/опекуны пациента должны контролировать возможные нежелательные последствия отмены антипсихотических ЛС (необходим более тщательный контроль в случаях с исходно более тяжелыми поведенческими и психотическими симптомами: агрессивное поведение, ажитация, обманы восприятия, бред, состояния психической спутанности).

Врачи и родственники пациента/лица, осуществляющие уход за пациентом, должны контролировать ожидаемые положительные изменения от депрескрайбинга: уменьшение частоты/прекращение падений, улучшение когнитивных функций, увеличение функциональной активности, редукция экстрапирамидных симптомов, улучшение походки, нормализация АД, отсутствие ортостатической гипотензии).

В амбулаторных условиях ключевыми условиями безопасности депрескрайбинга является участие членов семьи пациента и лиц, осуществляющих уход за пациентом, именно они должны учиться правильно оценивать состояние больного и принимать своевременные меры при его ухудшении, необходимо также регулярное наблюдение врачом - психиатром.

Предикторами успешного депрескрайбинга антипсихотических ЛС являются более низкая изначальная тяжесть поведенческих и психотических симптомов (количество баллов по соответствующим подшкалам нейропсихиатрического опросника NPI (Neuropsychiatric Inventory) меньше 15) [26,27] и более низкая исходная доза антипсихотических ЛС [28,29].

Мероприятия, необходимые для повышения эффективности и безопасности депрескрайбинга

Для повышения эффективности и безопасности депрескрайбинга антипсихотических ЛС перед депрескрайбингом необходимо произвести ревизию всех лекарственных препаратов, которые принимает больной, с целью выявления и отмены ЛС, вызывающего (-их) лекарственно-индуцированную инсомнию (приложение 11) [30] и/или НПР в виде поведенческих и психотических симптомов. Если отмена такого (-их) ЛС невозможна, рекомендуется замена на другое (-ие) ЛС, не вызывающее (-ие) подобных НПР.

Если пациент получал антипсихотическое ЛС для лечения инсомнии, обязательным условием является соблюдение немедикаментозных методов ее лечения (гигиена сна) (приложение 5).

Для профилактики рецидива поведенческих и психотических симптомов необходим тщательный поиск и устранение триггерных и усугубляющих факторов. Особое внимание необходимо уделять хронической боли, поскольку она является частой причиной, лежащей в основе развития ажитации при деменции [31]. Лечение хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста изложено в соответствующих специальных рекомендациях [32]. К другим усугубляющим факторам также относятся острые вирусные и соматические заболевания, другие инфекции, условия окружающей среды и вмешательства (например, новая процедура, смена обстановки - перемещение пациента в другое помещение, яркий свет, шум и т.п.), проблемы со стороны внутренних органов (например, запор), депрессия, другие ЛС (приложение 12) [33,34].

Эти мероприятия могут повысить эффективность и безопасность депрескрайбинга и уменьшить необходимость в возобновлении приёма антипсихотических ЛС.

Рекомендации: алгоритм действий в случае рецидива поведенческих и психотических симптомов у пациентов с деменцией

В случае, если ситуация не является неотложной, или симптомы не являются серьезными, не наблюдаются агрессивные или суицидные тенденции в поведении пациента, а также если его поведение не приводит к дезорганизации режима работы учреждения, либо не доставляет существенных проблем другим пациентам или лицам, осуществляющим уход, на старте лечения следует рассматривать немедикаментозные подходы (стратегии поведенческой и когнитивно-поведенческой психотерапии, музыка- и ароматерапии) [21].

Если немедикаментозные меры не эффективны и/или у пациента после депрескрайбинга вновь возникли поведенческие и психотические симптомы, по рекомендации психиатра следует возобновить приём антипсихотических ЛС [21,35], в первую очередь тех, что были отменены, но в минимально возможной дозе [21,36] с рассмотрением вопроса о повторной отмене антипсихотических препаратов по истечении одного месяца [21,37], в соответствии со стандартами и порядками оказания специализированной медико-санитарной помощи при деменциях. Рекомендуется выполнять не менее 2-х попыток депрескрайбинга антипсихотических ЛС.

Рекомендации: алгоритм действий в случае рецидива инсомнии

В случае рецидива симптомов инсомнии следует прежде всего убедиться, что пациент в полном объеме соблюдает немедикаментозные рекомендации по лечению инсомнии (приложение 5). Также необходимо убедиться, что пациент не начал принимать какие-либо ЛС, которые могут способствовать развитию лекарственно-индуцированной инсомнии (приложение 11), а также убедиться в том, что пациент прекратил (свел к минимуму) использование веществ, которые нарушают сон (например, кофеин, алкоголь). Если же инсомния сохраняется, необходимо вновь рассмотреть вопрос о ее характере – первичном или связанном с другими психопатологическими расстройствами – прежде всего депрессией или склонностью к явлениям ночной спутанности (ночного двигательного беспокойства и ухудшения ориентировки). Если инсомния все-таки связана с другими психопатологическими расстройствами, целесообразно использовать для ее лечения другие ЛС в соответствии со стандартами и порядками оказания специализированной медицинской помощи.

В случае первичного характера инсомнии и при условии, что предыдущий курс терапии антипсихотиками приближался к одному месяцу или более, следует рассмотреть вопрос о назначении снотворного ЛС в соответствии со стандартами и порядками оказания специализированной медицинской помощи и с учетом фармакологического анамнеза (какие снотворные ЛС принимал пациент ранее, их эффективность и безопасность) либо возобновить терапию антипсихотическим ЛС. Дальнейшее решение об отмене антипсихотической терапии следует рассматривать по прошествии не менее месяца эффективного лечения.

Следует помнить о том, что применение некоторых препаратов, используемых для лечения инсомнии у пожилых, способно привести к НПП (например, бензодиазепины, амитриптилин) [21].

Ограничение имеющихся в настоящее время данных и перспективные направления дальнейших исследований

Ограничения имеющейся доказательной базы депрескрайбинга антипсихотических ЛС достаточно обширны, прежде всего потому, что литературные данные о депрескрайбинге этой группы ЛС у пожилых с деменцией и нейропсихиатрическими симптомами немногочисленны, а уровни доказательности невысоки в связи с тем, что многие исследования имеют методологические ограничения, в частности, небольшой объем выборки. Исходные характеристики включенных в исследования пациентов крайне разнородны. Обращает на себя внимание небольшая длительность периодов наблюдения во всех проведенных исследованиях, посвященных данному вопросу.

В результатах проведенных исследований отсутствуют данные систематической отчетности о НПП, которые могут быть связаны с приемом ЛС. Информация о падениях представлена лишь в одном исследовании. Экстрапирамидные симптомы, ухудшение когнитивных функций, изменение метаболических параметров, симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы и другие НПП также представлены в исследованиях в недостаточной степени.

Не представляется возможным сделать выводы о сравнительной эффективности постепенного снижения дозы антипсихотиков до полного прекращения их использования (тейперинга) или резкой отмены лечения антипсихотическими ЛС, а также различных схем снижения дозы (тейперинга).

Большинство имеющихся доказательств относится только к жителям домов престарелых или к 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.

Нуждается в уточнении и экономические вопросы. Помимо явного уменьшения прямых затрат на антипсихотическое ЛС необходимо учитывать и косвенные затраты, которые при депрескрайбинге могут повышаться. Например, если симптоматика ухудшается, появляется необходимость дополнительного ухода, напротив, если пациенты после отмены антипсихотического ЛС становятся более независимыми в повседневной жизни, необходимость в сиделке отпадает.

В случае использования антипсихотических ЛС для лечения инсомнии, доказательная база депрескрайбинга и вовсе ограничивается лишь одним исследованием с участием всего 13 больных [38]. Для лечения инсомнии антипсихотические ЛС обычно используются в более низкой дозе, чем при их назначении по другим показаниям, а данные литературы о НПР при применении антипсихотических ЛС обычно касаются случаев применения антипсихотических ЛС, используемых в более высоких дозах. Поэтому профиль НПР антипсихотиков при их использовании для лечения инсомнии может быть другим.

Наконец, антипсихотические ЛС имеют и другие показания, кроме лечения инсомнии и поведенческих или психотических симптомов деменции. Специально спланированные исследования по депрескрайбингу антипсихотических ЛС в других клинических ситуациях позволят оценить его пользу и вред, поскольку эти пациенты также подвержены риску НПР при лечении антипсихотическими ЛС.

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 антипсихотических ЛС, что будет частью нашей исследовательской стратегии.

Заключение

Длительное использование антипсихотических ЛС ассоциировано с высоким риском развития большого количества НПР. Кроме того, в литературе отсутствуют доказательства преимуществ использования антипсихотических ЛС как препаратов первой линии для лечения инсомнии. Имеются литературные данные, свидетельствующие о безопасности депрескрайбинга антипсихотических ЛС у пациентов с поведенческими и психотическими симптомами деменции. Настоящий протокол предназначен для оказания помощи практикующим врачам в принятии решений совместно с врачами-психиатрами, пациентами и/или их родственниками (лицами, осуществляющими уход за пациентами) об оптимизации фармакотерапии, уменьшении количества принимаемых ЛС, с целью снижения риска развития НПР и повышения качества жизни пациентов старших возрастных групп.

Список литературы.

1. Д.А. Сычев. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / учеб.пособие. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2016 – 224 с., ил. [DA Sychev. Polypragmazia in Clinical Practice: problem and - SPb-COP-«Professija»-2016–224 p., il. (In Russ.).]
2. Mar Martin-Pérez, Ana López de Andrés, Valentín Hernández-Barrera, Rodrigo Jiménez-García, Isabel Jiménez-Trujillo, Domingo Palacios-Ceña, Pilar Carrasco-Garrido, Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12, Revista Española de Geriatria y Gerontología, Volume 52, Issue 1,2017, Pages 2-8. [Prevalence of polypharmacy among the population older than 65 years in Spain: Analysis of the 2006 and 2011/12 National Health Surveys]. [Article in Spanish]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(1):2-8. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2016.07.006>
3. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. J Am Med Dir Assoc. 2015;16(6):535.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.003>.
4. Boeker EB, Ram K, Klotowska JE, de Boer M, Creus MT, de Andrés AL, Sakuma M, Morimoto T, Boormeester MA, Dijkgraaf MGW. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(4): 548–557. <https://doi.org/10.1111/bcp.12504>

5. Jetha S. Polypharmacy, the Elderly, and Deprescribing. *Consult Pharm.* 2015;30(9):527-32. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2015.527>
6. Остроумова О.Д. , Голобородова И.В., Исаев Р.И., Переверзев А.П., Антипсихотики: особенности нежелательных побочных реакций у лиц пожилого и старческого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2): 105-117. [Ostroumova OD, Goloborodova IV, Isaev-RI, Pereverzev AP. Antipsychotic: Peculiarities of undesirable adverse reactions in elderly and senile age groups. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(2): 105-117(in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2019119021105
7. Деменция. ВОЗ. 2017 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Ссылка активна на 29.09.2019.
8. Bohlken J, Booker A, Kostev K. [High Prevalence of Antipsychotic Medication Use in Dementia Patients in German Neuropsychiatric Practices]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(6):345-351. <https://doi.org/10.1055/s-0043-104931>.
9. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open* 2014;2(4):E225-32. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20140009>
10. National Audit of Dementia care in general hospitals 2012–13 Second round audit report and update Royal College of Psychiatrists. 2013 <https://www.hqip.org.uk/resource/national-audit-of-dementia-care-in-general-hospitals-2012-13-second-round-audit-report-and-update/> Ссылка активна на 29.09.2019.
11. Gallagher P, Curtin D, de Siún A, O'Shea E, Kennelly S, O'Neill D, Timmons S. Antipsychotic prescription amongst hospitalized patients with dementia. *QJM.* 2016;109(9):589–593. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw023>
12. Liperoti R, Sganga F, Landi F, Topinkova E, Denkinger MD, van der Roest HG, Foebel AD, Finne-Soveri H, Bernabei R, Onder G. Antipsychotic drug interactions and mortality among nursing home residents with cognitive impairment. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(1):e76-e82. <https://doi.org/10.4088/jcp.15m10303>
13. Pariante A, Fourier-Reglat A, Ducruet T, Farrington P, Béland SG, Dartigues JF, Moore N, Moride Y. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med.* 2012;172(8):648–653. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.28>

14. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 2000;355(9209):1048-1052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02035-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02035-3)
15. Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, Jansen PA, Knol W, Heerdink ER.. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2009;23(8):909–914. <https://doi.org/10.1177/0269881108093583>
16. Nanasawa H, Sako A, Mitsutsuka T, Nonogaki K, Kondo T, Mishima S, Uju Y, Ito T, Enomoto T, Hayakawa T, Yanai H. Development of diabetes mellitus associated with quetiapine: A case series. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(3):e5900. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005900>
17. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ 3rd. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med*. 1987;316 (7):363-369. <https://doi.org/10.1056/NEJM198702123160702>
18. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2006;17(6):807–816. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0065-y>
19. Pouwels S, van Staa TP, Egberts AC, Leufkens HGM, Cooper C, de Vries F. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int*. 2009;20(9):1499–1506. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0826-5>
20. Sorensen HJ, Jensen SO, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(8):872–878. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.04.002>
21. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, Raman-Wilms L, Rojas-Fernandez C, Sinha S, Thompson W, Welch V, Wiens A. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018;64(1):17-27.
22. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Краснов Г.С., Исаев Р.И., Котовская Ю.В. Доказательная база снижения количества и доз антипсихотиков у пациентов пожилого и старческого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):162-172. [Tkacheva ON, Ostroumova OD, Krasnov GS, Isaev RI, Kotovskaya YuV. Evidence database for deprescribing of antipsychotic drugs in elderly and senile patients.

- S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(5):162-172. (In Russ.).]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119051162>
23. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter A, Vander Stichele R, Declercq T, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD007726. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007726.pub3>. [Epub ahead of print]
24. Thompson W, Quay T, Tang J, Bjerre LM, Farrell B. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *PROSPERO* 2015;CRD42015017748. Available from: www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42015017748. Accessed 2017 Nov 20.
25. Thompson W, Quay T, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med* 2016;22:13-7. doi: 10.1016/j.sleep.2016.04.003.
26. Ballard C, Thomas A, Fossey J, Lee L, Jacoby R, Lana MM, Bannister C, McShane R, Swann A, Juszczak E, O'Brien JT. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the Neuropsychiatric Inventory median cut-off is a predictor of clinical outcome. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(1):114–9. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0120>
27. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, Kossakowski K, Yu L-M, Juszczak E, and on behalf of the Investigators DART AD. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Medicine* 2008;5(4):e76. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050076>
28. Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Aarsland D. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study—the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(9):889-95. doi: 10.1002/gps.1998.
29. van Reekum R, Clarke D, Conn D, Herrmann N, Eryavec G, Cohen T, Ostrander L. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. *International Psychogeriatrics* 2002;14(2): 197–210. <https://doi.org/10.1017/s1041610202008396>

30. Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):142–52.[Ostroumova O.D., Isaev R.I., Pereverzev A.P. Drug-induced insomnia in old and very old patients. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(8):142-52. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2019119081142
31. Corbett A, Husebo B, Malcangio M, Staniland A, Cohen-Mansfield J, Aarsland D, Ballard C. Assessment and treatment of pain in people with dementia. *Nat Rev Neurol* 2012;8(5):264-74. Erratum in: *Nat Rev Neurol* 2013;9(7):358. doi: 10.1038/nrneuro.2012.53.
32. Schofield P. The Assessment of Pain in Older People: UK National Guidelines. *Age and Ageing* 2018; 47 (Issue suppl_1):i1–i22. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx192>
33. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17(10):1236-48. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
34. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Лекарственно-индуцированный делирий у пациентов пожилого и старческого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(7): 120-127. [Pereverzev AP, Ostroumova OD, Isaev RI, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV. Drug-induced delirium in elderly and senile patients. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(7):120-127. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2019119071120
35. Rabins RV, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN. Guideline watch (October 2014): practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Arlington, VA: The American Psychiatric Association; 2014.
36. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J* 2012;15(4):120-6.
37. Best Practice Advocacy Centre New Zealand. Antipsychotics in dementia: best practice guide. Dunedin, NZ: Best Practice Advocacy Centre New Zealand; 2009.

38. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2010;93(6):729-34.