

## **Приложение 2. Депрескрайбинг антипсихотиков при их долговременном использовании для коррекции психологических и поведенческих симптомов у пожилых людей с деменцией**

### **Список сокращений.**

АД - артериальное давление

ЛС - лекарственное (-ые) средство (-а)

НПР - нежелательная (-ые) побочная (-ые) реакция (-и)

ЧСС - частота сердечных сокращений

Центральным исследованием в доказательной базе депрескрайбинга антипсихотических ЛС является систематический обзор Кокрейн Е. Van Leeuwen и соавт. [1], который представляет собой обновление ранее представленного Кохрейновского обзора от 2013 года [2]. Следует указать, что канадские рекомендации по депрескрайбингу антипсихотических ЛС [3] опирались на результаты Кохрейновского обзора 2013 года.

В Кокрейновский систематический обзор 2018 года [1] включено 10 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (9 - в параллельных группах, 1 - кроссекционное) [1,2,4-13], в которых в общей сложности приняли участие 632 пожилых людей (от 65 лет и старше, исключения - в 2 исследованиях принимали участие люди от 50 лет и старше [9,10]), которые получали антипсихотические ЛС более 3 месяцев. Во все 10 исследований было включено небольшое количество пациентов: в 7 исследований - менее 100 больных, в 3 исследования - от 100 до 200 пациентов. В 8 исследованиях приняли участие пациенты из домов престарелых [4-8,11-13]. В одном из двух оставшихся исследований участвовали пациенты с болезнью Альцгеймера с ажитацией, агрессией или психозом, которые жили в семьях [9], а в другом - и пациенты из домов престарелых, и те больные, которые проживали в семьях [10]. Использовались различные антипсихотики, как типичные (тиоридазин, хлорпромазин, галоперидол, трифлуоперазин), так и атипичные (рисперидон, оланзапин) в различных дозировках.

В качестве первичных конечных точек рассматривали положительный эффект отмены антипсихотических ЛС в краткосрочной ( $\leq 4$  недели) и долгосрочной перспективе ( $> 4$  недель) [1]. При этом положительный эффект определялся как факт завершения участия в исследовании в выделенной группе вмешательства (группе депрескрайбинга), т.е. без выбывания из исследования из-за ухудшения нейропсихиатрических симптомов,

или отсутствие возобновления приема антипсихотических ЛС после их отмены (депрескрайбинга) в ходе исследования. Поведенческие и психологические симптомы деменции (особое внимание уделяли таким симптомам, как возбуждение, агрессия и психотические симптомы), оценивались при помощи специального нейропсихиатрического опросника (The Neuropsychiatric Inventory, NPI). Также оценивалось наличие или отсутствие симптомов, или синдрома отмены в первые четыре недели и НПР, связанные с приемом антипсихотических ЛС (например, падения, экстрапирамидные симптомы, сердечно-сосудистые симптомы, сахарный диабет) [1]. Дополнительно (вторичные конечные точки) оценивали состояние когнитивных функций, качество жизни пациентов и/или их родственников/опекунов, время (в днях) до повторного назначения любого психотропного или любого антипсихотического ЛС, наличие ограничений физической активности, и смертность. Также анализировали и другие вторичные конечные точки, о которых сообщалось в базовых публикациях результатов исследований, включенных в систематический обзор, например, общее функционирование, качество сна, общее клиническое впечатление, они оценивались при помощи соответствующих шкал [1].

Согласно результатам систематического обзора, в 7 исследованиях [4,5,7,9,11-13] отсутствуют статистически значимые различия между группой вмешательства (депрескрайбинг) и группой контроля (продолжение приема антипсихотиков) в плане риска развития рецидива симптомов (уровень доказательности - низкий). Однако в 2 исследованиях у пациентов с психозом, агрессией или ажитацией, которые ответили на лечение антипсихотиками, обнаружена польза от продолжения их использования [4,5]. В одном небольшом исследовании отмечено, что большей части пациентов в группе вмешательства (депрескрайбинг) не удалось завершить участие в исследовании [6]. В 2 объединенных исследованиях [4,5] количество баллов по шкале NPI не различалось между группами. В 5-ти необъединенных исследованиях отмена антипсихотиков мало влияла или вообще не влияла на показатели шкал, оценивающих поведенческие и психологические симптомы, статистически значимых различий между группами не выявлено [6,7,10,12,13]. В 2 объединенных исследованиях [4,5] провели анализ подгрупп в соответствии с исходными показателями NPI ( $\leq 14$  или  $> 14$  баллов). Результаты данного анализа свидетельствуют о том, что участники с более серьезными нейропсихиатрическими симптомами (общий показатель NPI выше 14 баллов) могут иметь пользу от продолжения лечения антипсихотиками. Ни в одном из исследований не сообщалось о симптомах отмены антипсихотических ЛС. В 5 исследованиях [5,7,10,11,13] выявлено, что отмена антипсихотических ЛС мало влияет или вообще не влияет на

количество неблагоприятных событий между группами (низкий уровень доказательности), т.е. депрескрайбинг не сопровождался абсолютным и относительным увеличением риска развития НПР.

В 5 исследованиях [5,9-11,13] отмена антипсихотиков не оказывала влияния на состояние когнитивных функций (низкий уровень доказательности). Однако в одном исследовании [5] обнаружено, что отмена антипсихотиков приводило к увеличению беглости речи. Также в 2 исследованиях [4,6] не обнаружено статистически значимых различий качества жизни у пациентов в группе вмешательства (депрескрайбинг) и в группе контроля (продолжение лечения антипсихотиками) (низкий уровень доказательности). Также не выявлено, что отмена антипсихотических ЛС влияет на общее функционирование (4 исследования [5,9,10,13]), качество сна (2 исследования [7,12]) и общее клиническое впечатление (3 исследования [5,10,11]) (низкий уровень доказательности). Ввиду очень низкого качества доказательств, по результатам 2 исследований [5,10], не представлялось возможным сделать выводы о влиянии отмены антипсихотических ЛС на смертность.

E. Van Leeuwen и соавт. [1] оценили уровень имеющихся доказательств как низкий. Тем не менее, они считают, что антипсихотические ЛС могут быть успешно и безопасно отменены у пожилых людей с деменцией и нейропсихиатрическими симптомами, которые принимали данные ЛС в течение по крайней мере трех месяцев. Авторы отмечают, что прекращение лечения может оказывать незначительное влияние на поведенческие и психологические симптомы. По их мнению, это согласуется с клиническими наблюдениями о том, что большинство поведенческих проявлений деменции носят периодический характер и часто не сохраняются в течение длительного времени (более трех месяцев).

Анализируя имеющуюся доказательную базу депрескрайбинга антипсихотических ЛС, следует обратить внимание на малочисленность соответствующих исследований, небольшой объем выборки, а также на высокую степень неоднородности используемых в них критериев диагностики, методов оценки эффективности и безопасности депрескрайбинга [14]. Так, в частности, для диагностики деменции в различных исследованиях использовались различные методы. В исследованиях С. Ballard и соавт. 2004 и 2008 гг. [4,5] включали только участников с болезнью Альцгеймера, которые подходят под критерии Национального института неврологических и коммуникативных заболеваний и инсульта/Общество болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройств (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA) для возможной или вероятной

болезни Альцгеймера. S. Bergh и соавт. [6] включали участников с деменцией, связанных с болезнью Альцгеймера или сосудистым типом, или смешанным типом в соответствии с клиническими критериями МКБ-10, S. Bridges-Parlet и соавт. [7] - участников с диагнозами деменция или возможная, или вероятная деменция, а J. Cohen-Mansfield и соавт. [8] вообще не приводят в оригинале статьи данных о использованных диагностических критериях деменции. В свои исследования D.F. Devanand и соавт. 2011 и 2012 гг. [9,10] включали участников с диагнозами деменции по DSM-IV и, вероятно, болезнью Альцгеймера по критериям Национального института неврологических и коммуникативных заболеваний и инсульта/Общество болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройств (NINCDS-ADRDA), D.J. Findlay и соавт. [11] обследовали пациентов с болезнью Альцгеймера диагностированной в соответствии критериям МКБ-9 (оценивались консультантом-психиатром только на основании данных истории болезни), а S. Ruths и соавт. [12] - больных с диагнозом деменции в соответствии с клиническими критериями МКБ-10.

Хотя в большинстве исследований исходно пациенты имели умеренную или тяжелую деменцию, для оценки исходной степени тяжести когнитивных нарушений были использованы различные методы. При этом не во всех исследованиях исходная степень тяжести когнитивных нарушений являлась критерием включения в исследование. Так, С. Ballard и соавт. [5] включали пациентов с количеством баллов по Стандартизированной Шкале Краткой Оценки Психического Статуса (Standardized Mini-Mental State Examination, SMMSE) от 6 и более или количеством баллов по Шкале Оценки Тяжелой Деменции (Severe Impairment Battery, SIB) > 30. В исследовании D.F. Devanand и соавт. 2011 года [9], участники имели исходное количество баллов по шкале SMMSE в диапазоне от 5 до 26 баллов, а в исследовании тех же авторов 2012 года [10], участники, живущие в семьях - от 5 до 26 баллов, участники, проживавшие в домах престарелых, - от 2 до 26 баллов. J. Cohen-Mansfield и соавт. [8] использовали Краткую Шкалу Когнитивной Оценки (Brief Cognitive Rating Scale, BCRS) для определения исходного состояния когнитивных функций пациентов, без четких критериев включения, а D.J. Findlay и соавт. [11] использовали шкалу CAS (Cognitive Assessment Scale) для оценки когнитивного статуса, также без четких критериев включения. В целом, в 7 исследованиях отсутствуют четкие критерии включения/исключения по тяжести когнитивных нарушений [4,6-8,11,12].

В нескольких исследованиях были применены критерии включения, основанные на степени тяжести поведенческих проблем на исходном визите. С. Ballard и соавт. [4] включали в свое исследование больных с индивидуальными показателями

Нейропсихиатрического Опросника (NPI) не более 7 баллов, в исследовании S. Bridges-Parlet и соавт. [7] участники были отобраны кураторами-медсестрами, которые выделили физически агрессивных больных с деменцией, получавших лечение антипсихотиками. В пилотном исследовании D.F. Devanand и соавт. [9] участники для включения в исследование должны были иметь признаки психоза, ажитации или агрессии, или их сочетание. Психоз определялся с помощью Шкалы Колумбийского Университета для Психопатологии при Болезни Альцгеймера (Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease, CUSPAD) и Краткой психиатрической оценочной шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) (фактор психоза не менее 4). Ажитация и агрессия были оценены на основании CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), шкалы BRSD (Behavioural Rating Scale for Dementia); оценка > 3 и наличие по крайней мере 10 дней в месяц, в одном или нескольких из пунктов для ажитации, бесцельного блуждания, вербальной агрессии или физической агрессии). А критерий включения в исследование тех же авторов 2012 года [10] был уже другой: пациенты должны были иметь показатель NPI  $\geq 4$  баллов при обоих скрининговых оценках и исходно по подшкалам оценки иллюзий или галлюцинаций (оценка психоза) или ажитации и агрессии (оценка ажитации/агрессии) (с баллами по подшкалам NPI в диапазоне от 0 до 12). S. Ruths и соавт. [12] включали пациентов в исследование независимо от индивидуальных нейропсихиатрических симптомов, необходимым условием было только то, что общая сумма баллов по NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire) должна была быть в диапазоне от 0 до 36 баллов. В 4-х исследованиях показатель тяжести поведенческих нарушений в качестве критерия включения не использовали [5,6,8,11].

При этом, следует отметить, что возрастной и половой состав участников исследований по депрескрайбину антипсихотических ЛС был сопоставим: средний возраст участников в большинстве исследований составлял 80 лет или более, также в большинстве преобладали женщины, а D.J.Findlay и соавт. [11] включали в свое исследование только женщин.

**Успешный депрескрайбинг антипсихотических ЛС.** Под успешным депрескрайбингом антипсихотических ЛС следует понимать способность к завершению исследования, т.е. без выбывания из исследования из-за ухудшения нейропсихиатрических симптомов, или отсутствие повторного приема антипсихотических ЛС после их отмены в ходе исследования [1]. Однако в имеющихся в литературе исследованиях такие данные отсутствуют. В нескольких исследованиях (9 исследований, суммарное количество больных - 575) [4-7,9-12] сообщили о количестве пациентов, которые завершили/не завершили исследование, но не сообщается о количестве больных,

которые не завершили исследование именно из-за ухудшения нейропсихиатрических симптомов или количестве больных, которые возобновили прием антипсихотических ЛС. При этом в 7 исследованиях (суммарно 446 пациентов) [4,5,7,9,11-13] количество больных, завершивших исследование, мало различалось или вообще не различалось в группе дейпрескрайбинга и в группе продолживших прием антипсихотических ЛС. В 3 исследованиях (суммарно 149 пациентов) были некоторые доказательства в пользу продолжения приема антипсихотических ЛС [6,9,10]. Хотя D.F. Devanand и соавт. [9] сообщили об отсутствии статистически значимой разницы ( $p=0,07$ ) между группами (8/10, 80% и 4/10, 40%, соответственно, в группе депрескрайбинга и контроля) в количестве больных, преждевременно выбывших из исследования из-за рецидива симптомов (усиления психоза, агитации или агрессии), однако они сообщили, что время до рецидива симптомов было статистически значимо меньше в группе депрескрайбинга (в среднем  $5,8 \pm 6,7$  недель), по сравнению с группой больных, продолжавших прием антипсихотических ЛС (в среднем  $8,0 \pm 6,7$  недель,  $p=0,04$ ). В другом исследовании D.F. Devanand и соавт. (2012 г.) [10] авторы сообщили о статистически значимо ( $p=0,004$ ) большем количестве участников в группе депрескрайбинга, досрочно прекративших участие в исследовании через 16 недель в связи с рецидивом симптомов (24/40, 60%) по сравнению с группой больных, продолжающих прием антипсихотиков (23/70, 33%). S. Bergh и соавт. [6] сообщили об очень высоком проценте выбывания (7 из 9 участников) в группе депрескрайбинга антипсихотических ЛС по сравнению с отсутствием таковых (среди 10 участников) в группе продолжения лечения. Однако, через 8 месяцев наблюдения различий между группами по количеству пациентов, завершивших участие в исследовании, не было, при этом количество пациентов, завершивших участие в исследовании было очень маленьким в обеих группах (10/40 больных в группе депрескрайбинга и 10/32 - в контрольной группе).

В исследовании C. Ballard и соавт. 2008 года [5] было большое число участников, не завершивших исследование: 45/82 участников (56%) в группе депрескрайбинга и 43/83 (51%) участников в группе продолжения лечения (контрольная группа). Однако, всего 3 участника в группе депрескрайбинга и 4 в контрольной группе не завершили участие в исследовании в связи с ухудшением их поведенческого состояния. Данных о возобновлении использования антипсихотических препаратов в первоисточнике не представлено. C. Ballard и соавт. в своем более раннем исследовании [4] сообщили, что около трети (14/46, 30%) участников группы депрескрайбинга и 14/54 (26%) участников контрольной группы (продолживших лечение антипсихотическими ЛС) не завершили участие в исследовании ( $p = 0,62$ ), из них 6 из 46 участников в группе депрескрайбинга и 5

из 54 участников контрольной группы не завершили участие в исследовании в связи с ухудшением поведенческих симптомов ( $p = 0,55$ ). Данные о возобновлении использования антипсихотических ЛС также не приводятся. S. Bridges-Parlet и соавт. [7] сообщили, что 2 из 22 участников (9%) в группе депрескрайбинга и 0 из 14 участников в группе продолжения не удалось завершить 4-х недельное участие в исследовании, эти различия между группами оказались статистически не значимыми. У одного из не завершивших исследование участников отмечалось заметное увеличение поведенческих симптомов и ему был возобновлено использование антипсихотических ЛС. В исследовании D.J. Findlay и соавт. [11] все 36 участников (по 18 в каждой группе) завершили участие в исследовании продолжительностью 4 недели, т.е. случаев исключения из исследования в связи с ухудшением нейропсихиатрических симптомов или возобновления использования антипсихотиков не было. Сходные результаты получены в исследовании S. Ruths и соавт. [12]: через месяц, возобновления приема антипсихотических ЛС не отмечено ни у одного из участников исследования. При этом в группе депрескрайбинга 4 пациента из 27 не завершили участие в исследовании (в том числе двое в связи с ухудшением поведенческих симптомов), а в контрольной группе - 3 пациента из 28 (различия статистически не значимы,  $p=0,7$ ). Статистически значимых различий в количестве участников, досрочно прекративших участие в исследовании из-за обострения нейропсихиатрических симптомов (4/17 в группе депрескрайбинга, 3/17 в группе продолжения лечения антипсихотическими ЛС,  $p>0,1$ ) не выявили и R. van Reekum и соавт. [13], в этом исследовании также не приведено данных о возобновлении использования антипсихотических ЛС.

**Поведенческие и психологические симптомы** приведены в результатах 7 исследований (суммарно 519 больных) [4-7,10,12,13]. Два исследования одних и тех же основных авторов [4,5] (суммарно 265 участников) использовали нейропсихиатрический опросник (NPI) для оценки нейропсихиатрических симптомов. Согласно полученным результатам, в конце периода наблюдения (различались в 2-х исследованиях, максимальный период наблюдения - 6 месяцев) статистически значимых различий между группами в представленности нейропсихиатрических симптомов не обнаружено. Данные других 5 исследований [6,7,10,12,13] крайне разнородны, однако их результаты (суммарно - 254 участников) также дают основание предполагать, что депрескрайбинг оказывает значимое влияние на нейропсихиатрические симптомы.

Представляет особый интерес анализ подгрупп в исследованиях C. Ballard и соавт. [4,5], результаты которого позволяют предположить, что эффект прекращения приема

антипсихотических ЛС может отличаться в зависимости от исходного уровня нейропсихиатрических симптомов: участникам с менее серьезными нейропсихиатрическими симптомами ( $\leq 14$  баллов NPI) депрескрайбинг антипсихотиков может принести пользу с точки зрения ажитации (соответствующая подшкала NPI) [4], а участникам с более серьезными нейропсихиатрическими симптомами (общий балл NPI  $> 14$ ), напротив, большую пользу может принести продолжение лечения антипсихотиками [4,5]. В подгруппе участников, имеющих базовые показатели равными или ниже средних ( $\leq 14$ ) была тенденция, к тому что группа депрескрайбинга была менее склонна к развитию ярко выраженных поведенческих или психиатрических симптомов ( $p = 0,06$ ), хотя между группами не выявлено различий в общем балле NPI ( $p=0,9$ ), ярко выраженная поведенческая проблема определялась как балл равный 8 или выше по отдельной подшкале NPI. Было выявлено уменьшение ажитации (подшкала NPI) в группе депрескрайбинга (улучшение на  $1,0 \pm 3,1$  балла) и ухудшение (на  $1,5 \pm 2,5$  балла) в группе продолжения терапии антипсихотиками (различия между группами статистически значимы,  $p=0,018$ ). Подгруппа участников с более высокими исходными показателями NPI ( $> 14$  баллов) были более склонны к развитию ярко выраженных поведенческих проблем, если прием антипсихотических ЛС был прекращен (различия между группами статистически значимы,  $p=0,009$ ), хотя значимых различий в общем балле NPI ( $P = 0,73$ ) или выраженности ажитации не обнаружено ( $p=0,73$  и  $p = 0,38$ , соответственно).

Из других результатов исследований, которые касаются поведенческих и психологических симптомов, оцененных по шкале NPI, следует упомянуть результаты S. Bergh и соавт. [6], которые сообщили о том, что средний общий балл NPI-10 снизился на  $3,50 \pm 13,53$  баллов в группе депрескрайбинга и на  $5,40 \pm 10,78$  баллов в группе продолжения приема антипсихотиков при статистически незначимых ( $p = 0,76$ ) различиях между группами. D.F. Devanand и соавт. [5] сообщили, что общий балл NPI на визите включения не позволяет прогнозировать рецидив поведенческих и психологических симптомов в течение первых 16 недель после отмены антипсихотиков, также наличие психоза в анамнезе не было статистически значимым предиктором рецидива данных симптомов после прекращения терапии рисперидоном. Хотя по данным исследования S. Ruths и соавт. [12] различий между группами в количестве участников, чьи баллы NPI-Q оставались стабильными или уменьшились (18/27 в группе депрескрайбинга, 24/28 в группе продолжения,  $p = 0,18$ ), выявлено не было, пациенты с ухудшением поведенческих симптомов после прекращения использования антипсихотических ЛС исходно использовали более высокие ежедневные дозы данных ЛС ( $p = 0,042$ ).

В ряде исследований для оценки поведенческих и психологических симптомов были использованы другие шкалы, отличные от NPI. Так, S. Bergh и соавт. [6] приводят данные о симптомах депрессии, оцененной при помощи Корнельской шкалы Депрессии при Деменции (Cornell Scale for Depression in Dementia, CSDD): авторы не обнаружили статистически значимых различий между группами в изменении среднего количества баллов по CSDD к 25 неделе периода наблюдения (выявлено небольшое ухудшение на  $5,83 \pm 36,40$  балла в группе депрескрайбинга и небольшое улучшение на  $5,30 \pm 11,25$  баллов в группе пациентов, продолживших лечение антипсихотиками;  $p = 0,375$ ). S. Bridges-Parlet и соавт. [7] также не обнаружили статистически значимых различий между группами по количеству случаев физического агрессивного поведения (группа депрескрайбинга -  $1,27 \pm 3,95$ , группа продолжения приема антипсихотиков -  $4,50 \pm 8,83$ ,  $p > 0,0$ ), а R. van Reekum и соавт. [13] - в баллах по BEHAVE-AD (оценивающая поведение) и ROAS (оценка физической агрессии по отношению к себе или окружающим людям) ( $p > 0,05$ ), хотя при этом в группе депрескрайбинга у пациентов была более выражена апатия, по сравнению с больными из группы продолжения приема антипсихотиков ( $p = 0,04$ ).

#### **Оценка безопасности депрескрайбинга антипсихотиков.**

**Наличие симптомов или синдрома отмены в первые четыре недели после отмены.** Ни в одном из исследований не сообщалось о симптомах или синдроме отмены у пациентов, которые прекратили прием антипсихотических лекарственных средств (ЛС) [1]. Симптомы или синдром отмены, оцениваемые в имеющихся в литературе исследованиях по депрескрайбингу антипсихотиков, включают в себя вегетативные и поведенческие симптомы, такие как тошнота, рвота, анорексия, насморк, диарея, потоотделение, мышечная боль, парестезия, тревога, а также двигательные расстройства, такие как, возникшие в связи с отменой препарата паркинсонизм, дискинезия или скрытая дискинезия. Ажитация, инсомния и беспокойство также отмечались во время синдрома отмены, хотя возможно, что эти симптомы были связаны с феноменом «рикошета». Связанный с синдромом отмены злокачественный нейролептический синдром является очень редким, но крайне тяжелым состоянием, которое может осложнить резкое прекращение приема антипсихотических ЛС, поэтому его наличие также оценивалось в имеющихся исследованиях [1].

**НПР антипсихотических ЛС (в том числе падения, экстрапирамидные симптомы, симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, развитие сахарного диабета).** Данные об этих и некоторых других нежелательных побочных реакциях (НПР) представлены в 5 исследованиях (суммарно - 381 участник) [5,7,10,11,13]. Кроме того, ряд

исследователей применял для оценки определенных НПП специальные шкалы. Так, С. Ballard и соавт. [5] оценивали проявления паркинсонизма с помощью Модифицированной Унифицированной Шкалы Оценки Болезни Паркинсона (Modified Unified Parkinson's Disease Scale, M-UPDRS). S. Bergh и соавт. [6] также сообщили, что оценили экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотических ЛС с помощью M-UPDRS, но эти результаты не представлены в публикации. J. Cohen-Mansfield и соавт. [8] использовали Шкалу Оценки Аномальных Непроизвольных Движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS), авторы также использовали список НПП (седация, экстрапирамидные реакции, ортостатическая гипотензия и антихолинергические эффекты), предоставленный медсестринским персоналом, который указал частоту возникновения перечисленных НПП у пациентов. D.F. Devanand и соавт. [9] оценивали соматические побочные эффекты при помощи шкалы Острых симптомов TESS (Treatment Emergent Symptoms Scales; диапазон от 0 до 26, с более высокими баллами, указывающими на более выраженные соматические симптомы), экстрапирамидные симптомы с использованием Шкалы Оценки Болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Scale, UPDRS) и позднюю дискинезию при помощи Шкалы поздней дискинезии Рокленда (Rockland Tardive Dyskinesia scale). А в работе этих же авторов 2012 года [10] экстрапирамидные симптомы оценивались с помощью Шкалы Симпсона-Ангуса (Simpson-Angus scale; в диапазоне от 0 до 40, с более высокими баллами, указывающими на более выраженные экстрапирамидные расстройства), поздняя дискинезия - с помощью шкалы AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) (в диапазоне от 0 до 35, с более высокими баллами, указывающими на более тяжелые симптомы), общие соматические симптомы - с помощью TESS (Treatment of Emergent Symptoms Scales). R. van Reekum и соавт. [13] оценил экстрапирамидные симптомы с помощью Шкалы Оценки Экстрапирамидных Симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale, ESRS).

S. Bridges-Parlet и соавт. [7] уделяли внимание поздней дискинезии, но не использовали при этом никаких специальных шкал, авторы основывались на наблюдениях опытных сотрудников, которые не были осведомлены по поводу назначенного лечения. D.J. Findlay и соавт. [11] предоставил дополнительную информацию о мобильности пациентов, степени их подвижности, равновесии в положении стоя с открытыми глазами, равновесии при повороте головы, равновесии при повороте тела на 360°, вибрационной чувствительности, систолическом и диастолическом артериальном давлении (АД) и частоте сердечных сокращений (ЧСС) в положении лежа и сидя.

В целом, как следует из представленных данных, методы оценки НПП значительно отличались в разных исследованиях, что затрудняет анализ полученных результатов.

В ряде исследований [5,7,10,11,13] депрескрайбинг мало влиял или вообще не влиял на частоту НПП. С. Ballard и соавт. [5] при оценке динамики степени тяжести паркинсонизма от исходного уровня показателя к шести месяцам с использованием M-UPDRS обнаружили небольшое улучшение на  $0,4 \pm 3,2$  балла в группе депрескрайбинга и небольшое ухудшение на  $0,8 \pm 4,1$  балла - в группе продолжения приема антипсихотиков, эти различия между группами были статистически незначимы. S. Bridges-Parlet и соавт. [7] сообщили, что трое пациентов в группе депрескрайбинга прекратили прием антипсихотиков в связи с НПП (у 2 больных отмечено ухудшение поведенческих расстройств, у третьего – поздняя дискинезия), данные о НПП в группе продолжения приема антипсихотических ЛС в работе не приведены. В исследовании D.F. Devanand и соавт. [10] анализировали такие НПП, как экстрапирамидные знаки, акатизия или беспокойство, седация, инсомния, спутанность, агитация-агрессия, тошнота, рвота и др., а также серьезные НПП (смерть, сердечно-сосудистые расстройства, неврологические расстройства, агитация-агрессия, дыхательные расстройства, падение или переломы, и другие). Только в этом исследовании оценивались падения. Статистически значимых различий между группами в частоте НПП, серьезных НПП и смертности выявлено не было. Также не обнаружено статистически значимых различий в частоте НПП, оцениваемых с помощью специальных шкал (шкалы Simpson-Angus, AIMS, TESS). Следует указать, что сравнения основывались на небольшом количестве пациентов, особенно в течение последних 16 недель, и на ограниченном периоде наблюдения. D.J. Findlay и соавт. [11] пришли к выводу, что депрескрайбинг не оказывал никакого видимого эффекта на психические функции, мобильность или равновесие. R.van Reekum и соавт. [12] не приводят в публикации данных о выраженности экстрапирамидных симптомов на момент окончания исследования, хотя и сообщают, что различий между группами не обнаружено.

### **Некоторые вторичные конечные точки.**

**Когнитивные функции** оценивали в 5 исследованиях [5,9-11,13] (суммарно - 365 больных), в 4 из них [9-11,13] депрескрайбинг не оказывал влияние на состояние когнитивных функций пациентов. D.F. Devanand и соавт. [9,10] использовали для оценки когнитивных функций MMSE (Mini-Mental State Examination) [9,10] и ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive) [9], D.J. Findlay и соавт. [11] - CAS (Cognitive Assessment Scale), R. van Reekum и соавт. [13] - MMSE и MDRS ( Mattis Dementia Rating Scale).

Тем не менее, в одном исследовании обнаружено, что в группе депрескрайбинга у пациентов улучшился показатель беглости речи [5] (использовали тест FAS): через 6 месяцев в группе депрескрайбинга отмечено улучшение на  $0,6 \pm 6,2$  балла, тогда как в группе больных, продолживших прием антипсихотических ЛС, этот показатель ухудшился на  $3,2 \pm 6,6$  балла (различия между группами статистически значимы,  $p=0,002$ ). В то же время авторы не обнаружили других статистически значимых различий между группами. Так, согласно результатам шкалы SIB (Severe Impairment Battery), интегральный показатель когнитивных функций через 6 месяцев ухудшился в среднем на  $5,7 \pm 14,2$  балла в группе депрескрайбинга и  $6,2 \pm 16,0$  балла в группе продолжения приема антипсихотиков ( $p=0,9$ ). Интегральный показатель когнитивных функций по шкале SMMSE (Standardized Mini-Mental State Examination) ухудшился в среднем на  $1,0 \pm 4,2$  балла в группе депрескрайбинга и на  $1,8 \pm 3,6$  балла в группе продолжения приема антипсихотиков ( $p=0,2$ ). Результаты шкалы STALD (receptive), которая оценивает навык восприятия речи на слух, также не выявили статистически значимых различий между группами продолжения и депрескрайбинга: в среднем в группе депрескрайбинга отмечено уменьшение количества баллов на  $0,3 \pm 2,1$  балла, а в группе продолжения терапии антипсихотическими ЛС - на  $0,5 \pm 1,7$  балла ( $p=0,6$ ).

**Качество жизни пациентов и/или членов их семей/опекунов** исследовали в 2 исследованиях (суммарно - 119 пациентов) [4,6]. С. Ballard и соавт. [4] не обнаружили статистически значимых различий между группами по шкале DCM (Dementia Care Mapping): в группе депрескрайбинга отмечено небольшое улучшение самочувствия (в среднем на  $0,18 \pm 1,72$  баллов), а в группе продолжения терапии антипсихотиками - небольшое ухудшение (в среднем на  $0,35 \pm 2,41$  баллов). S. Bergh и соавт. [6] также сообщили об отсутствии статистически значимых различий между группами.

**Время (в днях) до повторного назначения любого психотропного или любого антипсихотического ЛС** оценивали лишь S. Ruths и соавт. [12] для подгруппы из 30 больных из одного дома престарелых. Они сообщили, что заявки на антидепрессанты, снотворные и седативные препараты оставались неизменными для всех участников за период проведения исследования.

**Смертность** изучали в 2 исследованиях (суммарно - 275 пациентов) [5,10]. В связи с высоким процентом больных, выбывших из исследования, С. Ballard и соавт. [5] сделали заключение, что обнаруженное в их исследовании снижение смертности в группе депрескрайбинга следует толковать с осторожностью. В исследовании D.F. Devanand и соавт. [10] смертность, которая оценивалась после 16 и 32 недель периода наблюдения,

статистически значимо не различалась между группами. В этом исследовании также было слишком мало больных, особенно в период с 16 по 32 неделю.

**Общее функционирование** оценивали в 4 исследованиях (суммарно 329 больных) [5,9,10,13]. В исследовании С. Ballard и соавт. [5] общее функционирование, которое оценивали при помощи BADLS (Bristol Activities of Daily Living Scale) статистически значимо не различалось у пациентов 2х групп: в группе депрескрайбинга выявлено улучшение на  $0,2 \pm 7,2$  баллов, а в группе продолжения терапии антипсихотиками - на  $1,8 \pm 8,9$  баллов ( $p=0,9$ ). В работах D.F. Devanand и соавт. [9,10] также сообщается об отсутствии статистически значимых различий между группами по общему функционированию (авторы использовали шкалу Физического Самообслуживания (Physical Self-Maintenance Scale) и шкалу BFAS (Blessed Functional Activity Scale). R.van Reekum и соавт. [13] сделали вывод о том, что прекращение использования антипсихотиков не привели к статистически значимым различиям между группами по шкале BDS (Blessed Dementia Scale), оценивающей активность в повседневной жизни и мотивационное поведение.

**Качество сна** изучали в 2 исследованиях (суммарно 66 пациентов) [7,12], в обоих не обнаружено какого-либо значимого влияния депрескрайбинга антипсихотических ЛС на качество сна обследованных больных. S. Ruths и соавт. [12] у 30 пациентов оценили качества сна при помощи актиграфии, период наблюдения составлял 4 недели. Резкое прекращение приема антипсихотических препаратов было ассоциировано с незначительным снижением показателя средней эффективности сна - от 86% до 75% (т.е. на 54 минуты сна меньше), но статистически значимые различия между группами отсутствовали ( $p=0,29$ ). S. Bridges-Parlet и соавт. [7] сообщили об отсутствии различий в продолжительности сна между группами депрескрайбинга и продолжения приема антипсихотиков.

**Общее клиническое впечатление** оценивали в 3 исследованиях (суммарно 311 пациентов) [5,10,11], однако в тексте работе D.F. Devanand и соавт. [10] результаты оценки по соответствующей шкале в конце периода наблюдения не представлены. В исследованиях С. Ballard и соавт. [5] и D.J. Findlay и соавт. [11] статистически значимых различий между группами депрескрайбинга и продолжения лечения антипсихотиками выявлено не было (использовали CGI-C (Clinical Global Impression of Change) и SCAGS (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale, SCAGS), соответственно).

Необходимо также упомянуть, что в ходе специального анализа, представленного в исследовании С. Ballard и соавт. [5] ( $n=100$ ) не было никаких различий между больными, которые принимали типичные или атипичные антипсихотики (большинство пациентов

принимали рисперидон или галоперидол; количество пациентов, которые принимали другие антипсихотические ЛС было слишком малым для сравнения).

**Заключение.** Таким образом, имеющиеся малочисленные литературные данные свидетельствуют о безопасности депрескрайбинга антипсихотических ЛС [14].

Ограничения имеющейся доказательной базы депрескрайбинга антипсихотиков достаточно обширны и серьезны [14].

- 1) Литературные данные о депрескрайбинге антипсихотических ЛС у больных пожилого и старческого возраста с деменцией и нейропсихиатрическими симптомами крайне малочисленны.
- 2) Уровни доказательности для всех результатов низкие в связи с тем, что многие исследования имеют методологические ограничения, в частности, небольшой объем выборки.
- 3) Недостаточно информации о показаниях для использования антипсихотических ЛС. Исходные характеристики включенных в исследования пациентов были крайне разнородны, различались критерии исключения. Сильно различались методология диагностики и определения тяжести деменции, типы и дозировки антипсихотических ЛС, длительность периодов наблюдения. Обращает на себя внимание небольшая длительность периодов наблюдения.
- 4) Осложняет оценку отсутствие данных систематической отчетности о НПР, которые могут быть связаны с приемом ЛС. Информация о падениях представлена лишь в одном исследовании. Экстрапирамидные симптомы, когнитивные нарушения, изменение метаболических параметров, симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы и другие НПР также представлены в недостаточной степени.
- 5) Показатели смертности были оценены лишь в 2 исследованиях с небольшой продолжительностью периода наблюдения - от 4 до 12 месяцев. Это слишком короткий период для оценки смертности, кроме того, количество пациентов-участников было очень маленьким, что также не позволяет сделать выводы о влиянии депрескрайбинга антипсихотических ЛС на смертность.
- 6) 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 тейперинга.
- 7) Большинство имеющихся доказательств относится только к жителям домов престарелых или к пациентам, находящимся в психогериатрических 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.

8) Имеющиеся результаты исследований, приведенные в литературе, не могут быть экстраполированы на другие типы ЛС, которые назначаются при наличии нейропсихиатрических симптомов у пациентов с деменцией и которые также могут быть потенциально бесполезны или даже вредны, например, бензодиазепины.

Все вышесказанное не позволяет сделать вывод об эффективности депрескрайбинга антипсихотических ЛС и диктует необходимость проведения специально спланированных крупных рандомизированных клинических исследований, результаты которых позволят сделать более конкретные выводы об эффективности и безопасности депрескрайбинга антипсихотических ЛС у разных подгрупп пациентов пожилого и старческого возраста и разработать детальные алгоритмы депрескрайбинга антипсихотиков. Тем не менее, актуальность данной проблемы, высокая частота назначения антипсихотических ЛС у пожилых лиц и, как следствие, развитие ассоциированных НПР, в том числе серьезных, требует разработки специальных протоколов и методических рекомендаций, на основе имеющихся литературных данных по отмене этих препаратов. Эта инициатива позволит улучшить качество жизни гериатрических пациентов.

### **Список литературы.**

1. 44. Van Leeuwen E1, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AI, 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]
2. 45. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 3. Art. No.: CD007726. <https://doi.org/10.1002/14651858 CD007726.pub2>.
3. 17 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.

4. 46. 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>

5. 47. 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. ISRCTN33368770. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050076>

6. 48. Bergh 2011 {unpublished data only} NCT00594269. Dementia antipsychotics and antidepressants discontinuation study (DESEP) [Discontinuation of antipsychotics and antidepressants among patients with dementia and BPSD living in nursing homes – a 24 weeks double blind RCT]. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00594269](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00594269) (First received 15 January 2008). (Неопубликованные данные)

7. 49. Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment controlled pilot study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1997;10(3):119–26. <https://doi.org/10.1177/089198879701000306>

8. 50. Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P, Billig N, Taylor L, Woosley R. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home. *Archives of Internal Medicine* 1999;159(15):1733–40. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.15.1733>

9. 51. Devanand D, Pelton G, Cunqueiro K, Sackeim HA, Marder K. A 6-month, randomized, double-blind, placebocontrolled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2011;26(9):937–43. <https://doi.org/10.1002/gps.2630>

10. 52. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, Gupta S, Colon S, Schimming C, Pelton GH, Levin B. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2012;367(16):1497–507. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1114058>

11. 53. Findlay DJ, Sharma J, McEwen J, Ballinger BR, MacLennan WJ, McHarg AM. Double-blind controlled withdrawal of thioridazine treatments in elderly female inpatients with senile

dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1989;4(2):115–20.  
<https://doi.org/10.1002/gps.930040210>

12. 54. Ruths S, Straand J, Nygaard H, Aarsland D. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study - the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2008;23(9): 889–95. <https://doi.org/10.1002/gps.1998>

13. 55. 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>

14. 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 psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):162-172. (In Russ.).]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119051162>