

Опыт клинического применения препарата Миореол® в лечении деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 3. — С. 29–36.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.75.89.003

Я.Б. Федорова, И.В. Колыхалов, С.И. Гаврилова, Е.В. Пономарева, Н.Д. Селезнева

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность проводимого исследования обусловлена существующей острой необходимостью поиска новых вариантов лечения болезни Альцгеймера (БА) для снижения когнитивного дефицита и нейропсихиатрических симптомов.

Цель настоящей работы — проведение анализа эффективности и безопасности лечения препаратом Миореол® у больных с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией, обусловленной БА в рамках неинтервенционной наблюдательной программы.

Материалы и методы. Работа выполнена на группе из 30 пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой БА в возрасте от 61 до 90 лет (медиана возраста 73,5 [68,00; 78,00]). Состояние 19 пациентов соответствовало стадии умеренной деменции, 11 — стадии умеренно-тяжелой деменции. Терапевтическая доза препарата Миореол® составляла 10 мг донепезила + 20 мг мемантина, препарат принимался внутрь, 1 раз в день в одно и то же время, независимо от приема пищи. Продолжительность курса терапии составила 24 недели. Оценка эффектов препарата проводилась по шкалам MMSE, ADAS-Cog, NPI и CGI до начала терапии и к окончанию 12-й и 24-й недели лечения.

Результаты. Применение препарата Миореол® в условиях шестимесячной терапии пациентов БА с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией показало положительный эффект (шкала CGI-C) у 54,2 % от общего числа больных БА. Отметим, что улучшение состояния отмечалось у 80 % пациентов с умеренной стадией деменции при БА. В процессе терапии препаратом Миореол® значительно улучшились как показатели когнитивного функционирования, так и редуцировались психотические и поведенческие симптомы. При этом у большинства пациентов с умеренно-тяжелой БА когнитивное функционирование и выраженность поведенческих и психотических симптомов значительно не изменялись по сравнению с исходным состоянием.

Заключение. Фиксированная комбинированная терапия препаратом Миореол® (донепезил 10 мг / мемантин 20 мг) является эффективной и хорошо переносится пациентами с умеренной и умеренно-тяжелой БА. Применение этой терапии более эффективно на стадии умеренной деменции при БА. Использование препарата Миореол® с фиксированными дозами донепезила и мемантина более удобно по сравнению с двукратным приемом в течение дня двух отдельных препаратов, что способствует повышению приверженности к терапии таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, ингибитор холинэстеразы, донепезил, комбинация фиксированных доз, мемантин, Миореол®

КОНТАКТЫ: Федорова Яна Борисовна, yfedorova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3150-6229

Колыхалов Игорь Владимирович, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579

Гаврилова Светлана Ивановна, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

Пономарева Елена Валерьевна, elena-pon@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2835-5706

Селезнева Наталья Дмитриевна, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Федорова Я.Б., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Пономарева Е.В., Селезнева Н.Д. Опыт клинического применения препарата Миореол® в лечении деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 29–36. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.75.89.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Исследование проведено и статья подготовлена при спонсорской поддержке компании «НоваМедика». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Clinical Experience of Mioreol® Use in the Treatment of Dementia Caused by Alzheimer's Disease

Ya.B. Fedorova, I.V. Kolykhalov, S.I. Gavrilova, E.V. Ponomareva, N.D. Selezneva

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

SUMMARY

The relevance of the study is the urgent need to find new treatment options for Alzheimer's disease (AD) to reduce cognitive deficits and neuro-psychiatric symptoms.

The aim of this study was to analyze the efficacy and safety of Mioreol® in patients with moderate to moderate-severe dementia due to AD in a non-interventional observational programme.

Materials and methods. The study was conducted in 30 patients with moderate and moderate-severe AD aged from 61 to 90 years (median age 73.5 [68.00; 78.00]). Nineteen patients had moderate dementia and 11 had moderate – severe dementia. The therapeutic dose of Mioreol® was 10 mg donepezil + 20 mg memantine, taken orally once a day at the same time, independent of meals. The duration of study was 24 weeks. The effects of the drug were assessed using the MMSE, ADAS-Cog, NPI and CGI scales at baseline and by the end of 12 and 24 weeks of treatment.

Results. The use of Mioreol® in a six-month therapy of AD patients with moderate and moderate-severe dementia showed a positive effect (CGI-C scale) in 54.2 % of the total number of AD patients; to note, an improvement was observed in 80 % of patients with moderate stage of dementia caused by AD. During the Mioreol® therapy cognitive function, psychotic and behavioral symptoms significantly improved. In majority of patients with moderate-severe AD, cognitive was observed in, severity of behavioral and psychotic symptoms did not change significantly compared to baseline.

Conclusion. Fixed-dose combination therapy with Mioreol® (donepezil 10 mg/memantine 20 mg) is effective and well tolerated in patients with moderate and moderate-severe AD. The use in patients with moderate stage of dementia caused by AD is more effective. The use of Mioreol® with fixed doses of donepezil and memantine is more convenient than taking two separate drugs twice a day, which improves adherence to therapy for these patients.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitor, donepezil, fixed-dose combination, memantine, Mioreol®

CONTACTS: Fedorova Yana Borisovna, yfedorova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3150-6229

Kolykhalov Igor Vladimirovich, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579

Gavrilova Svetlana Ivanovna, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

Ponomareva Elena Valerievna, elena-pon@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2835-5706

Selezneva Natalia Dmitrievna, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280

CITATION: Fedorova Y.B., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I., Ponomareva E.V., Selezneva N.D. Clinical Experience of Mioreol® Use in the Treatment of Dementia Caused by Alzheimer's Disease // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 3. – Pp. 29–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.75.89.003 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: The study was conducted and the article was prepared under the sponsorship of "NovaMedica". Conflict of interest did not influence the results of the study.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание, поражающее пожилых людей во всем мире. Из-за многофакторной природы заболевания предыдущие попытки найти эффективные методы лечения столкнулись с трудностями. Большинство терапевтических средств, разрабатывавшихся за последние 15 лет, были недостаточно эффективными, таким образом, БА является одной из наименее обеспеченных терапевтических областей для медикаментозного лечения. Несмотря на серьезную проблему общественного здравоохранения, которую представляет БА, на сегодняшний день доступны восемь препаратов для лечения БА. Два из этих препаратов обладают модифицирующим действием на БА и замедляют когнитивное и функциональное снижение, а шесть препаратов применяются для симптоматического лечения деменции при БА [1].

В большинстве проведенных на сегодняшний день исследований сравнивали активное вещество и плацебо с использованием или без использования базовых средств стандартной терапии, таких как ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) или мемантин [2]. Дальнейшая разработка терапевтических стратегий для лечения БА требует времени и значительных

финансовых инвестиций. В настоящее время необходимая медикаментозная помощь фокусируется на уже имеющихся терапевтических возможностях, например, на лечении пациентов с БА комбинацией различных препаратов. Стандартные лекарства для лечения БА по-прежнему имеют большое значение в клинической практике.

В течение последних двух десятилетий в немногочисленных исследованиях проводилась оценка эффективности комбинированной медикаментозной терапии как в плане улучшения когнитивного функционирования, так и в плане замедления прогрессирования деменции у пациентов с БА. Так, в исследовании М. Фарлоу (M. Farlow) и соавторов [3] комбинированная терапия, состоящая из соединения 20 мг мемантина и 10 мг донепезила, у пациентов с БА на стадии умеренной и тяжелой деменции показала положительные результаты в коррекции когнитивных, в частности, речевых и поведенческих симптомов, по сравнению с комбинацией каждого из этих препаратов и плацебо.

В настоящее время комбинация фиксированных доз донепезила и мемантина является стандартом лечения БА на стадии умеренной и умеренно-тяжелой деменции. Несколько систематических обзоров и метаанализов продемонстрировали, что комбинированная терапия способствует

значительному улучшению когнитивного функционирования пациентов по сравнению с монотерапией ИХЭ. В итоге дебатов члены комиссии Европейской федерации неврологических обществ по деменции пришли к заключению, что комбинированная терапия БА более эффективна в отношении снижения проявлений поведенческих расстройств, чем для улучшения повседневного функционирования и когнитивных функций, но, тем не менее, эксперты сочли возможным рекомендовать комбинированную терапию к использованию у пациентов с БА [4–8].

В 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ. Food and Drug Administration, FDA*) одобрило комбинацию фиксированных доз мемантина и донепезила для лечения умеренной и тяжелой стадии БА у пациентов, получавших ранее мемантин и донепезил, а в июле 2016 г. расширило показания с одобрением возможности перевода пациентов, применявших ранее монотерапию донепезилом, на препарат с комбинацией фиксированных доз донепезила и мемантина [9, 10].

Появление в Российской Федерации собственной лекарственной формы комбинации фиксированных доз мемантина и донепезила для лечения пациентов с умеренной и тяжелой БА в виде препарата Миореол® позволит значимо сократить бремя медицинских, общественных и экономических затрат. Пока не будут полностью изучены безопасность и эффективность новых лекарственных средств, в клинической практике стоит полагаться на уже существующие варианты медикаментозного лечения, преимущественно симптоматического [11].

Ввиду сложной мультифакториальной и все еще не окончательно изученной этиопатогенетической картины заболевания, а также отсутствия доступных препаратов для эффективного лечения актуальным является проведение исследования для поиска новых вариантов лечения БА, таких как применение комбинированной терапии для снижения когнитивного дефицита и нейропсихиатрических симптомов.

Целью настоящей работы было проведение анализа эффективности и безопасности лечения препаратом Миореол® у больных с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией, обусловленной БА. Данное исследование проводилось в рамках неинтервенционной наблюдательной программы.

Материалы и методы

Исследование выполнялось сотрудниками группы по изучению когнитивных расстройств и деменции отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ в рамках клинического протокола «Неинтервенционная наблюдательная программа по оценке клинического опыта применения фиксированной комбинации донепезила и мемантина — препарата Миореол® — у пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и умеренно-тяжелой степени тяжести». Согласно протоколу исследования, была разработана индивидуальная регистрационная карта пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании.

Состояние всех участников данного исследования строго соответствовало разработанным в протоколе критериям включения/невключения.

Пациенты должны были удовлетворять следующим критериям включения:

- подписание письменного информированного согласия для участия в наблюдательной неинтервенционной программе, возможность и желание находиться под наблюдением в течение предусмотренного времени;
- возраст старше 50 лет; диагноз болезни Альцгеймера, установленный в соответствии с критериями МКБ-10;
- 4–5 стадия по шкале Global Deterioration Scale (GDS); Mini-Mental State Examination (MMSE) в диапазоне от 10 до 19 баллов на момент скринингового визита;
- наличие нейровизуализационных признаков, соответствующих диагнозу БА по данным магнитно-резонансной или компьютерной томографии;
- пациенты, получающие монотерапию мемантином или донепезилом и нуждающиеся, по мнению врача, в переходе на комбинированную терапию;
- пациенты уже получающие комбинированную терапию в виде монопрепаратов мемантина и донепезила, которым врач решил назначить фиксированную комбинацию препарата Миореол® для повышения приверженности лечению.

Не могли участвовать пациенты, имеющие следующие критерии не включения:

- иные формы деменции, кроме БА;
- наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению ИХЭ и/или мемантина;
- гиперчувствительность к компонентам препарата Миореол®, а также к производным пиперидина;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд — Пью); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 5–29 мл/мин);
- тяжелая сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по классификации NYHA);
- инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения за последние 6 месяцев; беременность и период грудного вскармливания;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- на момент включения у участников программы не должно быть признаков обострений тяжелых заболеваний, которые могут повлиять на результаты программы, по мнению врача.

Все пациенты и ухаживающие лица подписали информированное согласие на участие в наблюдательной программе. Выполнение наблюдательной программы соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренному варианту 1975–2013 гг. Заключение экспертов Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ с одобрением было получено 21.11.2022, протокол № 914.

Для оценки когнитивных функций применялись краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и шкала оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog). Выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции оценивалась по нейропсихиатрическому опроснику (Neuropsychiatric Inventory, NPI). Оценка динамики изменения состояния больных

осуществлялась по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, Clinical Global Impression of Change, CGI-C). Оценка по психометрическим тестам проводилась на каждом визите: до начала терапии, на 12-й и 24-й неделях терапии.

Пациента приглашали принять участие в исследовании, если по своему состоянию, а также по мнению

врача со-исследователя, он нуждался в изменении текущего лечения на фиксированную комбинированную терапию препаратом Миореол® (донепезил 10 мг / мемантин 20 мг). Исследуемый препарат (ИП) Миореол® назначали в дозе 10 мг донепезила + 20 мг мемантина внутрь 1 раз в день в одно и то же время утром и независимо от приема пищи.

Перевод на терапевтические дозы осуществлялся в зависимости от предшествующей терапии. Все пациенты получали терапию согласно указанной в инструкции схеме приема. При переводе с предшествующей терапии донепезилом 10 мг рекомендуемая начальная доза составляет донепезил 10 мг + мемантин 5 мг (одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 5 мг). Схема титрования препарата Миореол® представлена в табл. 1.

С предшествующей терапии мемантином 20 мг требовалось проведение этапа титрования донепезила. В этом случае в течение 1-го месяца пациент принимал мемантин 20 мг и донепезил 5 мг. При хорошей переносимости такой комбинации пациент через месяц переводился на миореол (10 мг донепезила + 20 мг мемантина).

Перевод с комбинированной терапии донепезилом 10 мг и мемантином 20 мг осуществлялся сразу на миореол в дозе 10 мг донепезила + 20 мг мемантина.

Пациенты / участники исследования

В исследование было включено 30 пациентов, состояние которых полностью соответствовало разработанным для данной программы критериям включения/исключения. Все пациенты подписали информированное согласие. Среди участников исследования было 23 женщины и 7 мужчин в возрасте от 61 до 90 лет (медиана возраста 73,5 [68, 00; 78,00]). Состояние 19 пациентов соответствовало стадии умеренной деменции (группа 1), 11 — стадии умеренно-тяжелой деменции (группа 2). Пациенты получали ИП в течение 24 недель по рекомендованной схеме приема. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 3, до начала терапии препаратом Миореол® в общей группе по 40 % больных получали монотерапию мемантином и комбинированную

Таблица 1. Титрование миореола

Table 1. Mioreol titration

Этап терапии	Дни терапии	Режим дозирования
Инициация	1–7	Одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 5 мг
Титрация	8–14	Одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 10 мг
	15–21	Одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 15 мг
Поддерживающая терапия	21 и далее	Одна таблетка препарата Миореол® 10 мг + 20 мг

Таблица 2. Клиническая характеристика участников исследования к началу наблюдательной программы

Table 2. Clinical characteristics of study participants at the start of the observational program

Показатель	Значение
Число больных	30
Женщины	23 (76,7 %)
Мужчины	7 (23,3 %)
Медиана возраста Me [Q ₁ ; Q ₃]	73,5 [68,00; 78,00]
Стадия деменции (по шкале GDS)	
– умеренная (4 балла)	19 (63,3 %)
– умеренно-тяжелая (5 баллов)	11 (36,7 %)
БА (N = 30)	
БА с ранним началом	11 (36,7 %)
БА с поздним началом	13 (43,3 %)
БА атипичная, смешанная	6 (20,0 %)
Медиана суммарной оценки по шкале MMSE, Me [Q ₁ ; Q ₃]	16,0 [14; 18]

Таблица 3. Распределение пациентов с БА, включенных в наблюдательную программу при переходе с предшествующей терапии на миореол

Table 3. Distribution of patients with AD included in the observational program when switching from previous therapy to mioreol

Терапия до включения в программу	1-я группа, стадия умеренной деменции (N = 19)	2-я группа, стадия умеренно-тяжелой деменции (N = 11)	Общая группа пациентов (N = 30)
Предшествующая терапия мемантином 20 мг + титрование донепезила	10 (52,6 %)	2 (18,2 %)	12 (40 %)
Предшествующая терапия донепезилом 10 мг + титрование мемантина	4 (21,1 %)	2 (18,2 %)	6 (20 %)
Терапия донепезилом 10 мг и мемантином 20 мг	5 (26,3 %)	7 (63,6 %)	12 (40 %)

терапию донепезилом и мемантином, и лишь 20 % пациентов принимали донепезил. Однако при анализе групп больных, разделенных по тяжести деменции, в 1-й группе более половины пациентов до начала наблюдательной программы принимали мемантин, а донепезил и комбинированную терапию получали соответственно 21,1 и 26,3 %. Во 2-й группе подавляющее большинство больных (63,6 %) принимали комбинированную терапию, а монотерапия донепезилом и мемантином назначалась поровну у 18,2 % участников.

Статистическая обработка данных

Анализ полученных в ходе исследования данных проводили методом компьютерной обработки с использованием статистической программы Statistica Electronic Manual 10.0, разработанный компанией StatSoft®. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовалась медиана (Me), верхний (Q_1) и нижний квартили (Q_3) (интерквартильный размах). Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев: U-критерия Манна — Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп.

Результаты

Из 30 участников исследования полностью окончили курс терапии 29 пациентов, одна пациентка отозвала согласие на участие в исследовании после возникновения нежелательного явления (НЯ), при котором отмечалась головная боль, тошнота и повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст.

Для оценки влияния комбинированной терапии у пациентов с БА на разных этапах деменции, общая группа пациентов была разделена на 2 группы, соответствующие разным стадиям заболевания: в 1-ю группу вошли 19 пациентов с умеренной БА, а во 2-ю группу 10 пациентов с умеренно-тяжелой БА.

Положительный эффект (шкала CGI-C) через 6 месяцев терапии был отмечен у 54,2 % общего числа

больных БА. У 17,2 % пациентов изменений состояния не наблюдалось, а у 27,6 % больных состояние ухудшилось (см. рисунок).

На момент окончания исследования 79 % пациентов с умеренной деменцией (группа 1) отмечали улучшение по шкале CGI-C, при этом у 21,1 % выявляли умеренное улучшение. Лишь у 30 % больных с умеренно-тяжелой деменцией отмечена положительная терапевтическая динамика, а у 50 % — отрицательная (см. рисунок).

Анализ когнитивных функций пациентов, проведенный по шкалам MMSE и ADAS-cog, показал, что в общей группе пациентов БА по шкале MMSE медиана суммарного показателя значительно повысилась на 2 балла, по шкале ADAS-cog положительная статистически значимая динамика когнитивных нарушений отмечалась как к 12-й, так и к 24-й неделям приема миореола (табл. 4).

Сравнительный анализ результатов когнитивного тестирования по шкале MMSE в разных группах больных показал, что ни на стадии умеренной деменции (1-я группа), ни на стадии умеренно-тяжелой деменции (2-я группа) медиана суммарной групповой оценки значимо не изменилась. Анализ суммарной оценки по шкале ADAS-Cog продемонстрировал в 1-й группе значимое снижение когнитивных нарушений уже начиная с 12-й недели терапии, которое продолжилось и к 24-й неделе, в то же время во 2-й группе с более тяжелыми когнитивными нарушениями отмечалось незначимое ухудшение когнитивных функций (см. табл. 3).

Динамическая оценка некогнитивных симптомов (поведенческих и психотических) деменции оценивалась по шкале NPI. До начала терапии препаратом Миореол® некогнитивные расстройства отмечались у 93 % участников исследования в разной степени тяжести. У пациентов 1-й группы проявления некогнитивных психических нарушений были менее выраженными, чем у пациентов 2-й группы. На фоне терапии препаратом Миореол® проявления психотической и поведенческой симптоматики у пациентов с умеренной стадией БА значимо снизились,

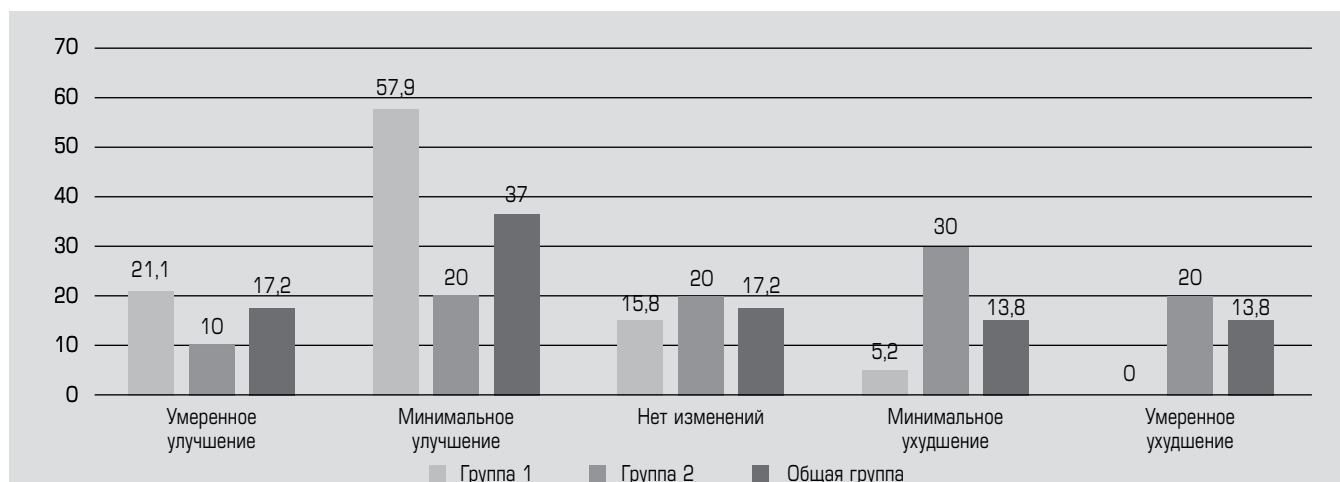


Рисунок. Эффективность терапии препаратом Миореол® по общему клиническому впечатлению (шкала CGI-C) через 6 месяцев после начала терапии в 1-й и 2-й группах больных БА

Figure. The effectiveness of Mioreol® therapy according to the general clinical impression (CGI-C scale) 6 months after the start of therapy in groups 1 and 2 of patients with AD

Таблица 4. Динамика показателей когнитивного функционирования по шкалам MMSE и ADAS-cog на терапии миореолом
Table 4. Dynamics of indicators of cognitive functioning by MMSE and ADAS-Cog scales during mioreol therapy

Шкала	До начала терапии, 0-й день Me [Q ₁ ; Q ₃]	Визит 2, 12 недель терапии Me [Q ₁ ; Q ₃]	Визит 3, 24 недели терапии Me [Q ₁ ; Q ₃]
MMSE N = 30/29	16,0 [14,0; 18,0]	–	18,0* [14,0; 20,0] p = 0,037
MMSE у пациентов на стадии умеренной деменции N = 19	18 [16,0; 18,0]	–	19 [17,0; 20,0]
MMSE у пациентов на стадии умеренно-тяжелой деменции N = 11/10	14 [12,0; 15,0]	–	13 [12,0; 15,0]
ADAS-cog N = 30/29	35,30 [30,30; 40,70]	30,30* [23,00; 40,70] p = 0,0042	28,0* [22,0; 40,0] p = 0,04042
ADAS-cog у пациентов на стадии умеренной деменции N = 19	32 [27,0; 37,7]	25 [21,7; 34,0]	24 [19,0; 32,3]
ADAS-cog у пациентов на стадии умеренно-тяжелой деменции N = 11/10	40,7 [36,6; 51,0]	43,15 [39,0; 50,0]	43,65 [37,0; 62,0]

* Различия статистически значимы.

Таблица 5. Динамика некогнитивных симптомов по шкале NPI при терапии миореолом
Table 5. Dynamics by non-cognitive symptoms on the NPI scale during mioreol therapy

Шкалы	До начала терапии, 0-й день Me [Q ₁ ; Q ₃]	Визит 2, 12 недель терапии Me [Q ₁ ; Q ₃]	Визит 3, 24 недели терапии Me [Q ₁ ; Q ₃]
NPI	9,0 [4,0; 13,0]	7,0 [2,0; 15,0] p = 0,28	4,0 [14,0; 20,0] p = 0,016
NPI у пациентов на стадии умеренной деменции	9,0 [3,0; 15,0]	4,0 [0,0; 13,0] p = 0,35	3,0 [0,0; 8,0] p = 0,0009
NPI у пациентов на стадии умеренно-тяжелой деменции	10,0 [7,0; 13,0]	10,0 [7,0; 16,0] p = 0,60	11,0 [6,0; 18,0] p = 0,63

в отличие от пациентов с умеренно-тяжелой деменцией, у которых выраженность симптомов осталась на прежнем уровне. Динамика некогнитивных симптомов в течение терапии препаратом Миореол® представлена в табл. 5.

В период терапии миореолом у одного пациента зафиксировано НЯ, отмечались головная боль и тошнота вследствие повышения АД до 180/100 мм рт. ст. Нежелательное явление наблюдалось при титровании дозы миорела с повышением дозы мемантина от 15 до 20 мг. Пациент, страдающий артериальной гипертензией с 2015 г., регулярно принимал сопутствующую терапию бисопрололом 2,5 мг в течение года до начала участия в исследовании. Степень тяжести НЯ оценена как легкая. Связь с приемом препарата расценена как вероятная. Медикаментозное лечение для купирования НЯ проводилось с использованием дополнительного приема гипотензивного средства. Нежелательное явление полностью разрешилось без последствий. Однако пациент отозвал свое согласие

на участие в исследовании, в связи с чем был исключен из числа участников исследования. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

Обсуждение

Терапевтическое действие комбинированного препарата Миореол® эффективно и безопасно для пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой БА. Это соответствует ранее полученным результатам, показавшим, что комбинация мемантина и донепезила при БА имеет преимущество по сравнению с монотерапией и этим преимуществом является более выраженное улучшение когнитивных функций и более высокие общие оценки пациентов по психометрическим шкалам [12].

Сравнительный анализ эффективности лечения препаратом Миореол® двух групп пациентов, сформированных по степени тяжести деменции (с умеренной и умеренно-тяжелой деменцией), показал,

что состояние около 80 % пациентов с умеренной БА (1-я группа) улучшилось (оценка по шкале общего клинического впечатления CGI-C). Значимо улучшились также показатели когнитивного функционирования и редуцировались психотические и поведенческие симптомы. При этом у большинства пациентов с умеренно-тяжелой БА (2-я группа) когнитивное функционирование и выраженность поведенческих и психотических симптомов значимо не изменялись по сравнению с исходным состоянием.

Результаты проведенного исследования показали, что применение фиксированной комбинации мемантина и донепезила замедляет прогрессирование когнитивного дефицита и редуцирует поведенческие симптомы при умеренной БА значительно лучше, чем при умеренно-тяжелой БА. Это свидетельствует о более высоком терапевтическом ответе у пациентов на более ранней стадии БА, что согласуется с рекомендациями экспертов. Раннее начало терапии может увеличить шансы на положительный ответ при лечении противодементными препаратами [13]. Кроме того, лучший ответ на терапию миореолом можно объяснить тем, что большинство пациентов из 1-й группы (73,7 %) до начала исследования находились на монотерапии (мемантин или донепезил) и дополнительное назначение второго препарата повышало эффективность терапии, во 2-й группе, наоборот, большинство пациентов (63,3 %) до включения в исследование длительно получали комбинированную терапию и перевод на фиксированную комбинацию приводил только к некой стабилизации состояния.

Большинство ранее проведенных исследований оценивало эффективность и безопасность комбинированной терапии донепезилом и мемантином по сравнению с плацебо в общей группе больных как с умеренной, так и с тяжелой деменцией, обусловленной БА. Результаты исследований демонстрировали положительный терапевтический эффект комбинированной терапии в коррекции когнитивных и поведенческих симптомов у пациентов с БА. В проведенном нами исследовании были оценены эффективность и безопасность комбинированной терапии как в общей группе больных, так и в двух группах пациентов — на стадии умеренной и умеренно-тяжелой деменции для сравнения качества терапевтического ответа на разных стадиях деменции.

По данным Дж.Л. Вольфа (J.L. Wolff) с соавторами [14], до 65 % людей в возрасте 65 имеют два и более хронических заболевания, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, остеоартрит или ишемическая кардиопатология. Участвующие в исследовании пациенты пожилого возраста страдали сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии компенсации и регулярно принимали сопутствующую терапию. Прием препарата Миореол® в целом хорошо переносился всеми участвующими в исследовании пациентами с сопутствующими соматическими заболеваниями. Нежелательное явление легкой степени тяжести, зарегистрированное лишь у одного больного с длительным течением сопутствующего хронического заболевания, было расценено как не связанное с приемом ИП. Повышение АД у пациента, страдающего артериальной

гипертензией, могло быть обусловлено различными факторами, например, метеозависимостью, эмоциональными колебаниями и особенностями течения деменции при БА. Нежелательное явление полностью разрешилось без каких-либо неблагоприятных последствий для больного. Однако оценить дальнейшее влияние терапии миореолом на переносимость не представилось возможным из-за отзыва согласия пациентом.

Настоящее исследование имело ряд ограничений, таких как небольшое количество участников ($N = 30$), отсутствие контрольной группы и слепой оценки, отсутствие лабораторных обследований на каждом визите с оценкой фармакокинетики и фармакодинамики ИП, а также отсутствие независимых исследователей, которые должны оценивать состояние участников в динамике по специальным тестам и шкалам. Данные ограничения прежде всего связаны с условиями исследования, которое являлось наблюдательным и неинтервенционным.

Применение фиксированной комбинации препаратов донепезила и мемантина в одной таблетке, которую пациент применяет однократно в течение дня под наблюдением близких, улучшает приверженность лечению и за счет этого снижает нагрузку на ухаживающих лиц. Результаты, касающиеся тенденций в использовании традиционных препаратов для лечения БА, показывают, что в Европе применение ИХЭ уменьшается по мере нарастания тяжести деменции, а использование комбинации ИХЭ и мемантина, наоборот, увеличивается в первые годы и возрастает до самых высоких показателей через 4 года после постановки диагноза [15].

Стоимость лекарств составляет значительную часть общих затрат на здравоохранение при деменции. Большинство экономических оценок показывают, что фармакологическое лечение БА является разумным с точки зрения клинических эффектов и затрат. По сравнению с использованием монотерапии ИХЭ добавление мемантина экономическое более эффективно, поскольку снижает затраты за счет сокращения времени, проведенного в домах престарелых [16].

Заключение

Фиксированная комбинированная терапия препаратом Миореол® (донепезил 10 мг + мемантин 20 мг) является эффективной и хорошо переносится пациентами с умеренной и умеренно-тяжелой БА. Следует отметить, что применение препарата Миореол® более эффективно на стадии умеренной деменции при БА; почти 80 % пациентов отмечают улучшение на проводимой терапии. Использование препарата Миореол® с фиксированными дозами донепезила и мемантина более удобно по сравнению с двукратным приемом в течение дня двух отдельных препаратов, что способствует повышению приверженности к терапии таких пациентов. Для пациентов с БА на стадии умеренной и умеренно-тяжелой деменции целесообразно использовать комбинированную терапию, снижающую выраженность нейропсихиатрических симптомов и темпы прогрессирования нейродегенеративного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 2024 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement.* – 2024. – Vol. 20 (5). – Pp. 3708–3821. – <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
- Cummings J., Zhou Y., Lee G., Zhong K., Fonseca J., Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024 // *Alzheimers Dement (N Y).* – 2024. – Vol. 10 (2). – e12465. – <https://doi.org/10.1002/trc2.12465>
- Farlow M., Anand R., Messina J. Jr., Hartman R., Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease // *Eur Neurol.* – 2000. – Vol. 44 (4). – Pp. 236–241. – <https://doi.org/10.1159/00008243>
- Gauthier S., Molinuevo J.L. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* – 2013. – Vol. 9 (3). – Pp. 326–331. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.005>
- Atri A., Molinuevo J.L., Lemming O., Wirth Y., Pulte I., Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy // *Alzheimers Res Ther.* – 2013. – Vol. 5 (1). – Art. 6. – <https://doi.org/10.1186/alzrt160>
- Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 18 (5). – pyu115. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu115>
- Farrimond L.E., Roberts E., McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review // *BMJ Open.* – 2012. – Vol. 2 (3). – e000917. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000917>
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. NICE Technology Appraisal Guidance 217 (Review of NICE Technology Appraisal Guidance 111) // National Institute for Clinical Excellence. – 2011. – Available at: <http://publications.nice.org.uk/donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-ta217/guidance> [accessed March 23, 2024].
- Namzaric (memantine hydrochloride extended-release/donepezil hydrochloride) capsules. US Food and Drug Administration. – 2014. – Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206439Orig1s000TOC.cfm [accessed May 17, 2024].
- Deardorff W.J., Grossberg G.T. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease // *Drug Des Devel Ther.* – 2016. – Vol. 10. – Pp. 3267–3279. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86463>
- Колыхалов И.В., Мхитарян Э.А., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Селезнева Н.Д., Чердак М.А., Дудченко Н.Г., Сейфединова А.Б., Исаев Р.И., Гаврилова С.И., Ткачева О.Н. Российский опыт применения комбинации фиксированных доз донепезила и мемантина в терапии болезни Альцгеймера в рамках наблюдательной неинтервенционной многоцентровой программы // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2023. – № 12 (123). – С. 69–75. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312312169>
- Tang B.C., Wang Y.T., Ren J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications // *Ibrain.* – 2023. – Vol. 9 (3). – Pp. 340–348. – <https://doi.org/10.1002/ibra.12098>
- Nagata T., Shinagawa S., Nakajima S., Noda Y., Mimura M. Pharmacotherapeutic combinations for the treatment of Alzheimer's disease // *Expert OpinPharmacother.* – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 727–737. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2042514>
- Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, Expenditures, and Complications of Multiple Chronic Conditions in the Elderly // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162 (20). – Pp. 2269–2276. – <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2269>
- Calvó-Perxas L., Turró-Garriga O., Vilalta-Franch J., Lozano-Gallego M., de Eugenio R., Márquez F., Carmona O., Gich J., Manzano A., Viñas M., Roig A.M., Garre-Olmo J. Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Trends in the Prescription and Long-Term Utilization of Antidementia Drugs Among Patients with Alzheimer's Disease in Spain: A Cohort Study Using the Registry of Dementias of Girona // *Drugs Aging.* – 2017. – Vol. 34 (4). – Pp. 303–310. – <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0446-x>
- Touchon J., Lachaine J., Beauchemin C., Granghaud A., Rive B., Bineau S. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France // *Eur J Health Econ.* – 2014. – Vol. 15 (8). – Pp. 791–800. – <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0523-y>
- 2024 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement.* – 2024. – Vol. 20 (5). – Pp. 3708–3821. – <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
- Cummings J., Zhou Y., Lee G., Zhong K., Fonseca J., Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024 // *Alzheimers Dement (N Y).* – 2024. – Vol. 10 (2). – e12465. – <https://doi.org/10.1002/trc2.12465>
- Farlow M., Anand R., Messina J. Jr., Hartman R., Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease // *Eur Neurol.* – 2000. – Vol. 44 (4). – Pp. 236–241. – <https://doi.org/10.1159/00008243>
- Gauthier S., Molinuevo J.L. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* – 2013. – Vol. 9 (3). – Pp. 326–331. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.005>
- Atri A., Molinuevo J.L., Lemming O., Wirth Y., Pulte I., Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy // *Alzheimers Res Ther.* – 2013. – Vol. 5 (1). – Art. 6. – <https://doi.org/10.1186/alzrt160>
- Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 18 (5). – pyu115. – <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu115>
- Farrimond L.E., Roberts E., McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review // *BMJ Open.* – 2012. – Vol. 2 (3). – e000917. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000917>
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. NICE Technology Appraisal Guidance 217 (Review of NICE Technology Appraisal Guidance 111) // National Institute for Clinical Excellence. – 2011. – Available at: <http://publications.nice.org.uk/donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-ta217/guidance> [accessed March 23, 2024].
- Namzaric (memantine hydrochloride extended-release/donepezil hydrochloride) capsules. US Food and Drug Administration. – 2014. – Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206439Orig1s000TOC.cfm [accessed May 17, 2024].
- Deardorff W.J., Grossberg G.T. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease // *Drug Des Devel Ther.* – 2016. – Vol. 10. – Pp. 3267–3279. – <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86463>
- Kolyhalov I.V., Mhitarjan J.A., Fedorova J.B., Ponomareva E.V., Selezneva N.D., Cherdak M.A., Dudchenko N.G., Seifedinova A.B., Isaev R.I., Gavrilova S.I., Tkacheva O.N. Rossijskij opyt primeneniya kombinacii fiksirovannyh doz donepezila i memantina v terapii bolezni Al'cgejmera v ramkah nabljudatel'noj neintervencionnoj mnogocentrovoy programmy // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2023. – № 12 (123). – С. 69–75. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312312169>
- Tang B.C., Wang Y.T., Ren J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications // *Ibrain.* – 2023. – Vol. 9 (3). – Pp. 340–348. – <https://doi.org/10.1002/ibra.12098>
- Nagata T., Shinagawa S., Nakajima S., Noda Y., Mimura M. Pharmacotherapeutic combinations for the treatment of Alzheimer's disease // *Expert OpinPharmacother.* – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 727–737. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2042514>
- Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, Expenditures, and Complications of Multiple Chronic Conditions in the Elderly // *Arch Intern Med.* – 2002. – Vol. 162 (20). – Pp. 2269–2276. – <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2269>
- Calvó-Perxas L., Turró-Garriga O., Vilalta-Franch J., Lozano-Gallego M., de Eugenio R., Márquez F., Carmona O., Gich J., Manzano A., Viñas M., Roig A.M., Garre-Olmo J. Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Trends in the Prescription and Long-Term Utilization of Antidementia Drugs Among Patients with Alzheimer's Disease in Spain: A Cohort Study Using the Registry of Dementias of Girona // *Drugs Aging.* – 2017. – Vol. 34 (4). – Pp. 303–310. – <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0446-x>
- Touchon J., Lachaine J., Beauchemin C., Granghaud A., Rive B., Bineau S. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France // *Eur J Health Econ.* – 2014. – Vol. 15 (8). – Pp. 791–800. – <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0523-y>