

Комбинированная терапия болезни Альцгеймера

Захаров В.В., Локшина А.Б., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Болезнь Альцгеймера (БА) является самой частой причиной когнитивных нарушений и деменции. Представлен несистематический обзор литературы, в котором обсуждаются клинические признаки и современные критерии диагностики этого заболевания. Приведены классификации когнитивных нарушений, в том числе по выраженности, а также диагностические критерии различных стадий деменции. Освещены основные подходы к ведению пациентов с деменцией при БА по мере прогрессирования заболевания. Рассмотрены современные публикации, посвященные проблеме комбинированной терапии деменции при БА донепезилом и мемантином. Показано, что фиксированная комбинация данных препаратов в одной таблетке, принимаемой один раз в день, обеспечивает значительные преимущества по сравнению с монотерапией ингибитором ацетилхолинэстеразы, особенно у пациентов с дисфагией, плохой приверженностью лечению в анамнезе и ограниченным взаимодействием с лицами, осуществляющими уход.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; деменция; комбинированная терапия; мемантин; донепезил.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):74–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80

Combined therapy for Alzheimer's disease

Zakharov V.V., Lokshina A.V., Vakhnina N.V.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of cognitive impairment and dementia. A non-systematic review of literature is presented, which discusses the clinical features and current criteria for diagnosis of this disease. The review presents classifications of cognitive impairments, including severity, as well as diagnostic criteria for various stages of dementia. The main approaches to the management of patients with dementia in AD as the disease progresses are highlighted. Modern publications dedicated to the problem of combined therapy of dementia in AD with donepezil and memantine are considered. The fixed combination of these drugs in a single tablet once daily regimen has been shown to provide significant benefits over acetylcholinesterase inhibitor monotherapy, especially in patients with dysphagia, poor adherence to treatment and limited interaction with caregivers.

Keywords: Alzheimer's disease; cognitive impairment; dementia; combination therapy; memantine; donepezil.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80

Начиная со второй половины XX в. во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли людей пожилого и старческого возраста. Параллельно с этим увеличивается и число пациентов с когнитивными нарушениями (КН), так как пожилой возраст является самым сильным и независимым фактором риска нарушений высших мозговых (когнитивных) функций (КФ).

Современные достижения в области патофизиологии и нейрохимии нарушений КФ, а также новые данные нейрорфармакологии позволяют рассматривать КН как частично излечимое состояние. Если еще недавно лечение деменций было практически невозможным, то в последние десятилетия сделан огромный шаг вперед в разработке методов диагностики, изучении патогенеза и создании новых лекар-

ственных средств для лечения КН. Можно сказать, что терапия КН, как и других нервно-психических расстройств, вошла в повседневную клиническую реальность [1–10].

Важно отметить, что деменция, за редким исключением, является результатом достаточно долго протекавшего патологического процесса. Острое и подострое развитие деменции возможно при черепно-мозговой травме, энцефалитах, инсультах, острых интоксикациях. В остальных случаях, в том числе при болезни Альцгеймера (БА), деменции предшествуют менее тяжелые КН: субъективные, легкие и умеренные, – которые не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни [1, 2, 6, 8].

Согласно последним международным рекомендациям (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания – Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Diseases, Fifth Edition, DSM-V), вместо привычного термина «деменция» используется термин «большое (англ. major) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии нарушения КФ выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию пациента. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие от «умеренного (англ. mild) нейрокогнитивного расстройства», при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены. Эти термины применимы к большинству заболеваний головного мозга с клиническими проявлениями КН, в том числе при сосудистых КН и БА.

Американской психиатрической ассоциацией предлагаются следующие диагностические критерии большого нейрокогнитивного расстройства [9, 10]:

1. Значительное снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких КФ (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:
 - жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;
 - нейропсихологическими тестами или другими методами количественной клинической оценки.
2. КН лишают пациента независимости в повседневной деятельности (как минимум в сложных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств).
3. КН не обусловлены делирием.
4. КН не связаны с другими психическими расстройствами, например с депрессией или шизофренией.

Однако термин «деменция» по-прежнему правомочен и активно используется в клинической практике и в исследовательских целях. Существует около ста различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией. Однако безусловными лидерами в этом списке являются: БА, цереброваскулярные заболевания, так называемая «смешанная» деменция (БА в сочетании с цереброваскулярными расстройствами), а также деменция с тельцами Леви [1–4, 11]. Около 13% людей старше 65 лет в развитых странах страдают БА. Она является пятой по частоте встречаемости причиной смерти у пациентов пожилого и старческого возраста. Согласно мировым тенденциям, в ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа пациентов с БА в 3–4 раза, в 2050 г. их численность составит 114 млн человек. Стоит отметить гиподиагностику БА в нашей стране, что приводит к несвоевременному и неадекватному лечению пациентов [1–4].

Клиническая картина БА характеризуется прогрессирующим снижением памяти и других КФ, которые со временем приводят к трудностям в повседневной жизни и постепенной утрате независимости и самостоятельности. Кроме КН, при БА отмечаются и некогнитивные нервно-психические расстройства (ННПР) — эмоциональные, поведенческие нарушения, а также психотические симптомы. ННПР негативно влияют на качество жизни не только пациентов, но и их родственников и ухаживающих лиц и часто воспринимаются как более обременительные, чем когнитивные проявления болезни [5–7, 11, 12]. ННПР выявляют-

ся на всех стадиях БА, однако наиболее выражены они на стадии умеренной деменции. При тяжелой деменции их распространенность и выраженность снижаются вследствие грубой редукции психической активности в целом [13–16].

В настоящее время международные эксперты активно призывают к максимально ранней диагностике БА, в том числе на додементных стадиях этого заболевания. Как уже указывалось выше, в классификации DSM-V присутствует как выраженное (большое), так и легкое (умеренное) КН, связанное с БА [9, 10]. В 2010 г. группой европейских ученых были предложены альтернативные диагностические критерии (IWG-Dubois New Lexicon Criteria), согласно которым отдельно выделяется «продромальная БА», также называемая «преддементной стадией БА». Специфическим признаком данного заболевания являются специфические нарушения эпизодической памяти по гиппокампальному типу в сочетании с выявлением биомаркеров в цереброспинальной жидкости и/или характерных нейровизуализационных изменений. Нарушения памяти характеризуются дефицитом отсроченного воспроизведения и неэффективностью семантических подсказок при воспроизведении [10, 17].

Критерием, разделяющим умеренные КН и деменцию, является развитие у пациента зависимости от ухаживающих лиц в повседневной деятельности. Степень этой зависимости может быть различной.

При *легкой деменции* нарушены наиболее сложные виды деятельности, такие как работа, социальная активность, увлечения и хобби. В пределах своего собственного дома пациент остается вполне адаптированным, самообслуживание не страдает. Такие пациенты редко нуждаются в помощи и могут быть предоставлены сами себе большую часть дня. Необходимость в помощи возникает лишь при долгосрочном планировании, осуществлении покупок и финансовых операций, на работе и при социальной активности.

Умеренная деменция характеризуется появлением трудностей в пределах собственного дома. Нарушается пользование бытовой техникой: кухонной плитой, телевизором, телефоном, дверным замком и др. Самообслуживание обычно не нарушается, однако больные часто нуждаются в подсказках и напоминаниях, например при выборе одежды или личной гигиене. Поэтому пациенты могут быть предоставлены сами себе лишь на непродолжительное время.

О *тяжелой деменции* говорит формирование постоянной зависимости от посторонней помощи. Пациенты не могут обслужить себя, самостоятельно одеваться, принимать пищу, выполнять гигиенические процедуры [1, 2, 10, 17].

Разделение КН на легкие и выраженные, а деменции — на легкую, умеренную и тяжелую имеет конкретный практический смысл, так как тактика ведения пациента в значительной степени зависит от стадии заболевания.

Принципы лечения болезни Альцгеймера

Терапия умеренных КН и деменции преследует две основные цели: профилактику прогрессирования нарушений и уменьшение выраженности уже имеющихся расстройств с целью повышения качества жизни пациентов. Лечение пациентов с КН должно быть по возможности направлено на этиопатогенетические механизмы заболеваний, лежащих в их основе.

В последние годы идет активная разработка и проводятся многочисленные клинические исследования препаратов, действие которых направлено на профилактику развития и прогрессирования БА (так называемая терапия, модифицирующая болезнь). Однако в отношении большинства препаратов этой группы клинические исследования еще не завершены. Изучаются различные подходы к лечению и молекулы, которые могут воздействовать на течение БА, включая β -амилоид и τ -протеин. В настоящее время Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрен адуканумаб – моноклональное антитело, действие которого направлено на предотвращение агрегации β -амилоида, играющей существенную роль в патогенезе БА. Однако данное лечение пока, к сожалению, является чрезвычайно дорогостоящим и, согласно последним публикациям, применяется исключительно на доклинической и ранней стадиях БА (субъективные КН, умеренные КН и легкая деменция); оно не показано пациентам с умеренной или выраженной деменцией или пациентам, у которых диагноз БА не подтвержден повышением содержания в головном мозге β -амилоида. Кроме того, по последним данным, адуканумаб замедляет прогрессирование, но не излечивает БА. Так как процедура регистрации препарата была ускоренной, дополнительные исследования препарата продолжаются и будут проходить еще не менее 4 лет. В конце 2021 г. FDA присвоило статус «Прорыв в терапии» препарату гантенерумаб – антиамилоидному антителу для подкожного введения, способному связываться с агрегированными формами β -амилоида. Имеющиеся данные указывают, что его применение способствует значительному уменьшению содержания в головном мозге амилоидных бляшек у пациентов со спорадической формой БА в открытых расширенных исследованиях SCarletRoAD и Marguerite RoAD и у пациентов с наследуемой по доминантному типу формой БА в исследовании DIAN-TU-001. В настоящее время продолжаются два текущих параллельных международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследования препарата гантенерумаб III фазы (GRADUATE 1 и 2) среди более чем 2000 участников на протяжении свыше двух лет. Ожидается, что эти исследования будут завершены во второй половине 2022 г. Также в 2022 г. заканчивается исследование III фазы препарата кренезумаб [18, 19].

Терапия КН и ННПР при БА включает в себя как немедикаментозные, так и лекарственные методы. При этом, к сожалению, пациенты с БА крайне редко получают рекомендации по нелекарственным методам терапии, в то время как данный метод воздействия представляется чрезвычайно важным и во многих международных рекомендациях рассматривается в качестве лечения первой линии [3, 12, 20]. Изменение поведения пациента, его настроения, возбуждение и агрессия зачастую бывают спровоцированы внешними факторами: некорректным общением с больным, проявлением интеркуррентных заболеваний либо другими потенциально устранимыми причинами, на которые важно и нужно воздействовать. Так, шумное помещение, громкая музыка, яркие краски в окружающей обстановке могут спровоцировать возбуждение и агрессию пациента. Большое значение имеют социальная поддержка и обучение родственников и лиц, ухаживающих за пациентом с БА, что позволяет наладить оптимальные взаимоотношения между

ними; также рекомендуется максимально поддерживать активный образ жизни пациента, вовлекать его в домашние и семейные дела, приготовление пищи, способствовать общению с окружающими. Ведущими направлениями в ведении пациентов с КН и ННПР при БА являются когнитивный тренинг, когнитивная стимуляция и когнитивная реабилитация. При этом могут применяться методы влияния на утраченные или сниженные КФ посредством воздействия на более сохраненные функции (например, запоминание слов при помощи зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с мелкой моторикой рук для улучшения памяти и речи). Расширенное нейропсихологическое исследование позволит выявить относительно сохраненные КФ и в дальнейшем опираться на них при работе с пациентом [3, 12].

Серьезной ошибкой в ведении пациентов с БА и ННПР является чрезмерное назначение им антипсихотиков и седативных средств, нередко, к сожалению, до или даже вместо базисной симптоматической терапии деменции, что сопровождается большим риском нежелательных явлений. Длительное наблюдение за пациентами с БА, принимающими антипсихотические препараты, выявляет у них повышенный риск развития смертельного исхода, экстрапирамидных нарушений (включая злокачественный нейролептический синдром), кардиоваскулярных нарушений (инфарктов и инсультов), удлинение интервала $Q-T$ на ЭКГ, усугубление постуральных нарушений с частыми падениями, а также выраженный седативный эффект, что нарушает мобильность пациента, затрудняет уход за ним и приводит к еще большему снижению повседневной активности и быстрому прогрессированию КН. Важно отметить, что, несмотря на исходно заявленный более благоприятный профиль безопасности атипичных нейролептиков, риск сердечно-сосудистых осложнений у них оказался даже выше, чем при применении типичных антипсихотиков. Поэтому данные препараты должны назначаться короткими курсами, в минимально эффективных дозах и исключительно в дополнение к базисной противодементной терапии, но ни в коем случае не в качестве монотерапии КН и ННПР при деменции [3, 12].

В патогенезе КН как нейродегенеративной, так и сосудистой природы важную роль играет эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающего медиатора – глутамата. Избыточная активация глутаматных рецепторов неизбежно приводит к истощению энергетических ресурсов нейрона, результатом чего становится нестабильность мембранного потенциала и гибель клетки. Уменьшения активности глутаматергической системы можно добиться путем повышения порога возбудимости постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Однако блокада глутаматных NMDA-рецепторов должна быть обратимой, поскольку нормальная передача возбуждения через глутаматергический синапс играет важную роль в обеспечении процессов памяти и внимания.

Мемантин представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Благодаря своему механизму действия мемантин оказывает как нейропротективный, так и положительный симптоматический эффект. Нейропротективные свойства, т. е. способность данного препарата предупреждать гибель нейронов, была продемонстрирована на многочисленных экспери-

ментальных моделях БА. Было показано, что он способен защищать ацетилхолинергические нейроны от повреждения, связанного не только с эксайтотоксичностью, но и с токсическим действием β -амилоида. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного τ -протеина в цереброспинальной жидкости, что может свидетельствовать о замедлении темпов прогрессирования нейродегенеративного процесса. Многочисленные международные двойные слепые рандомизированные исследования свидетельствуют, что терапия мемантином приводит к достоверному улучшению КФ у пациентов с БА различной степени выраженности, повышает степень самостоятельности в повседневной жизни, уменьшает нагрузку на ухаживающих лиц, снижает выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств [2, 11, 12, 21–23]. Показанием к применению мемантина на сегодняшний день в первую очередь является умеренная и тяжелая деменция, связанная с БА, хотя в литературе есть указания на эффективность данного препарата на стадии легкой деменции и даже преддементных КН [1–4, 11, 12, 21–23]. При монотерапии препарат назначается по схеме с постепенным повышением дозы в течение 4 нед с 5 до 20 мг/сут.

Другим фармакологическим классом лекарственных препаратов с доказанной эффективностью при БА являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Применение ацетилхолинергических препаратов в лечении деменций обусловлено ведущей ролью ацетилхолинергической медиации в познавательной деятельности, и прежде всего – в процессах фокусировки произвольного внимания и запоминания новой информации. При наиболее распространенных заболеваниях с клинической картиной КН важная роль отводится гибели ацетилхолинергических нейронов и снижению содержания ацетилхолина в гиппокампе и новой коре. Относительно ранним событием патогенеза БА является поражение ядра Мейнерта и безмянного вещества. Данные образования являются началом восходящих ацетилхолинергических путей в различные отделы головного мозга. Снижение содержания ацетилхолина и уменьшение плотности рецепторов к ацетилхолину выявляются при БА в гиппокампе, височной, теменной, лобной и орбитофронтальной коре. При этом имеется прямое соответствие между тяжестью деменции и выраженностью ацетилхолинергического дефицита [1–4, 6, 7, 10–12].

Имеются достаточно веские основания считать, что основные симптомы деменции (когнитивные и некогнитивные) обусловлены именно ацетилхолинергической недостаточностью. К таким симптомам относятся [1–4, 6, 11, 12, 24, 25]:

- нарушение внимания, недостаточность запоминания новой информации;
- бред (персекуторные идеи, патологическая ревность, бредовые нарушения идентификации);
- иллюзии и истинные галлюцинации, прежде всего зрительные;
- сонливость днем и психомоторное возбуждение ночью (синдром «заходящего солнца»);
- острая спутанность сознания (делирий);
- неадекватное двигательное поведение (хождение из угла в угол, перекаладывание вещей с места на место, бродяжничество).

Ингибиторы АХЭ центрального действия, блокируя расщепление ацетилхолина в синаптической щели, способствуют усилению ацетилхолинергической нейротрансмиссии в головном мозге. При применении препаратов данной группы после достижения терапевтической дозы положительный эффект отмечается приблизительно у 50–70% пациентов. Усиление ацетилхолинергической нейротрансмиссии на фоне применения ингибиторов АХЭ способствует регрессу выраженности КН, приводит к заметному улучшению памяти, внимания и других КФ, нормализации поведения, регрессу психотических расстройств, уменьшению расстройств цикла «сон–бодрствование». Кроме того, отмечается повышение способности пациентов к самообслуживанию и к другой повседневной деятельности, снижение нагрузки на ухаживающих лиц [1–4, 6, 11, 12, 25].

В настоящее время для лечения пациентов с КН успешно применяются три ингибитора АХЭ [1–4, 6, 10–12, 24–28]:

- *Донепезил* – селективный ингибитор АХЭ. Пр продемонстрирован положительный эффект данного препарата при БА, сосудистой и смешанной деменции, в том числе на стадии тяжелой деменции. Донепезил реже по сравнению с другими препаратами вызывает диспепсические побочные эффекты, поэтому часто клиницисты начинают терапию БА именно с назначения донепезила. Препарат используется в дозе 5–10 мг/сут один раз в день.
- *Ривастигмин* – ингибитор АХЭ и бутирилхолинэстеразы. Показана эффективность данного препарата при БА, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона с деменцией. Препарат применяется по 3–12 мг/сут внутрь в два приема или в виде трансдермальной транспортной системы с медленным высвобождением препарата (4,6–9,5–13,3 мг/сут).
- *Галантамин* – ингибитор АХЭ и агонист постсинаптических никотиновых рецепторов. Эффективность препарата доказана при БА, сосудистой и смешанной деменции. Препарат используется в дозе 8–24 мг/сут в один (форма с медленным высвобождением препарата) или два приема (обычная лекарственная форма).

Как правило, улучшение, достигнутое в начале терапии, сохраняется в среднем в течение 12–24 мес. Затем возможно нарастание выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств в силу естественного прогрессирования заболевания. Поэтому необходимо динамическое наблюдение за пациентом на фоне терапии и проведение нейропсихологического исследования с целью контроля эффективности лечения каждые 3–6 мес. Если наблюдается улучшение или стабилизация состояния, изменения схемы лечения не требуется. При появлении, несмотря на проводимую терапию, признаков прогрессирования заболевания следует провести коррекцию лечения: повысить дозу лекарства, заменить один ингибитор АХЭ на другой либо перейти на комбинированную терапию ингибитором АХЭ в сочетании с мемантином.

Особый практический интерес вызывает использование комбинации ингибитора АХЭ и мемантина. Как уже говорилось выше, указанные лекарственные препараты воздействуют на различные аспекты патогенеза КН, поэтому они гармонично дополняют друг друга, не образуя лекарст-

венного взаимодействия. Преимущество комбинированной терапии над монотерапией было убедительно продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях и в повседневной клинической практике. Так, в метаанализе J. Guo и соавт. [27] были обобщены результаты 54 плацебоконтролируемых исследований комбинации донепезила и мемантина. Было показано, что комбинированная терапия имеет несомненные преимущества по сравнению с монотерапией донепезилом в отношении как КФ, так и эмоционально-поведенческих симптомов БА, а также показателей функциональной самостоятельности пациентов. Данное преимущество особенно наглядно было продемонстрировано на стадиях умеренной и тяжелой деменции, в то время как при легкой деменции монотерапия и комбинированная терапия оказывали сопоставимый эффект. Авторы цитируемого метаанализа делают вывод о том, что комбинированная терапия является более эффективной и экономичной на продвинутых стадиях БА и способствует замедлению прогрессирования этого заболевания. Поэтому в клинической практике при переходе на стадию умеренной деменции целесообразно продолжать ранее начатую ацетилхолинэргическую терапию и дополнительно присоединять мемантин.

Целесообразность комбинации донепезила и мемантина при лечении умеренной и тяжелой деменции, связанной с БА, поставила перед клиницистами и фармакологами вопрос о создании фиксированной комбинации этих двух лекарственных препаратов. Известно, что использование фиксированных комбинаций всегда повышает приверженность пациентов терапии, что исключительно важно, когда терапия проводится в течение многих месяцев и лет. В декабре 2014 г. FDA одобрило использование фиксированной комбинации мемантина и донепезила для пациентов с БА и деменцией умеренной и тяжелой степени. Считается, что переход на фиксированную комбинацию оправдан у пациентов, ранее принимавших донепезила гидрохлорид в дозе 10 мг, которые, несмотря на терапию, перешли на стадию умеренной деменции. Применение одного комбинированного препарата вместо как минимум двух таблеток значительно повышает приверженность пациентов и ухаживающих за ними лиц лечению и повышает эффективность базисной терапии деменции. В обзоре W.J. Deardorff и G.T. Grossberg [24] приведены результаты основных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований фиксированной комбинации донепезила и мемантина у пациентов с БА, находящихся на стадии умеренной и тяжелой деменции. Показано значимое превосходство данной терапии над монотерапией донепезилом.

Ранее в статье R. Voipally и соавт. [26] продемонстрированы результаты двух рандомизированных открытых перекрестных исследований I фазы комбинированного препарата на здоровых людях в возрасте от 18 до 45 лет. Они продемонстрировали, что капсула с фиксированной комбинацией была биоэквивалентна совместно вводимым мемантину и донепезилу. Существенного влияния приема пищи на биодоступность компонентов не наблюдалось. Клинически значимых различий во времени достижения максимальной концентрации в плазме или профилях безопасности также не было.

В обзоре A. Calhoun и соавт. [28] показано, что применение комбинированной терапии мемантином и донепези-

лом улучшает соблюдение режима лечения и снижает нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что применение фиксированной комбинации мемантина и донепезила в одной капсуле обеспечивает значительные преимущества в нескольких областях по сравнению с монотерапией ингибитором АХЭ.

С недавнего времени в аптеках России стала доступна первая фиксированная комбинация донепезила и мемантина — Миореол. Препарат будет представлен в нескольких дозах — 10/5 мг, 10/10 мг, 10/15 мг и 10/20 мг для донепезила и мемантина соответственно. Такое распределение доз позволит провести титрацию Миореола по мемантину при переводе пациента с предшествующей терапии донепезилом в полной дозе 10 мг.

Для препарата Миореол было проведено сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности в сравнении с совместным применением монопрепаратов, содержащих донепезил и мемантин [29]. Это было открытое рандомизированное перекрестное сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности фиксированной комбинации Миореол и совместного применения препаратов Яснал и Акатинол мемантин. Целями исследования являлись: 1) сравнение скорости и степени абсорбции (AUC_{0-72} , C_{max}) действующих веществ фиксированной комбинации Миореол и совместного применения препаратов Яснал и Акатинол мемантин и оценка их биоэквивалентности; 2) оценка безопасности фиксированной комбинации Миореол. В группу Миореола было включено 33 добровольца, в группу сравнения — 36 добровольцев. Результаты исследования показали, что изучаемые препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальных концентраций как донепезила, так и мемантина. Препарат Миореол продемонстрировал биоэквивалентность комбинации препаратов Яснал и Акатинол мемантин.

Большинство побочных эффектов, вероятно, были связаны с фармакологическим эффектом донепезила (слюноотделение, рвота, тошнота, диарея, боль в верхней части живота, парестезия) и/или с комбинированным действием мемантина на центральную нервную систему (головная боль, головокружение, аффективная лабильность, беспокойство).

Эти реакции, вероятно, были связаны с тем, что в исследовании использовались терапевтические дозы (для донепезила — 10 мг, для мемантина — 20 мг), без периода титрования, используемого в реальной клинической практике.

Количество и качество побочных эффектов сопоставимы между исследуемыми группами. Все нежелательные явления были легкими.

Таким образом, появление новой фиксированной комбинации донепезила и мемантина — препарата Миореол для лечения пациентов с умеренной и тяжелой степенью БА может позволить уже в ближайшее время повысить эффективность терапии пациентов с БА в России не только за счет более удобной и комплаентной лекарственной формы, что может повлиять на приверженность пациента и ухаживающего за ним, но и благодаря уже ранее описанным преимуществам фиксированной комбинации в отношении ее эффективности в сравнении с монотерапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с.
[Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 24.02.2021).
[Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demencii. Rukovodstvo dlya vrachej* [Dementia. Guidance for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed 30.05.2020) (In Russ.)].
3. Парфенов ВА. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28
[Parfenov VA. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(19):23-8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 (In Russ.)].
4. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2016 Apr;12(4):459-509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001
5. Germain S, Adam S, Olivier C, et al. Does cognitive impairment influence burden in caregivers of patients with Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):105-14. doi: 10.3233/JAD-2009-1016
6. Eikelboom WS, van den Berg E, Singleton EH, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Symptoms Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum: Cross-sectional and Longitudinal Associations. *Neurology*. 2021 Sep 28;97(13):e1276-e1287. doi: 10.1212/WNL.000000000012598. Epub 2021 Aug 19.
7. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:264-71. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.069. Epub 2015 Oct 24.
8. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41
[Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition (DSM-V). London; 2013. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
10. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377-83, 432-48. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
11. Локшина АБ. Ведение пациентов с деменцией: холинергический дефицит и его коррекция. *Медицинский совет*. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-30-35
[Lokshina AB. Management of patients with demension: holinergeric deficiency and its correction. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2018;(12):30-5. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-30-35 (In Russ.)].
12. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138
[Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;5:263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
14. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
15. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.
16. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
17. Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1118-27. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4. Epub 2010 Oct 9.
18. Chiong W, Tolchin BD, Bonnie RJ, et al; on behalf of the Ethics, Law, and Humanities Committee (a joint committee of the AAN, ANA, and CNS). Decisions With Patients and Families Regarding Aducanumab in Alzheimer Disease, With Recommendations for Consent: AAN Position Statement. *Neurology*. 2022;98(4):154-9. doi: 10.1212/WNL.000000000013053
19. Decourt B, Boumelhem F, Pope ED 3rd, et al. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jun 10;21(8):39. doi: 10.1007/s11910-021-01125-y
20. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289
21. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
22. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2589276. doi: 10.1155/2016/2589276. Epub 2016 Jul 28.
23. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839. eCollection 2017.
24. Deardorff WJ, Grossberg GT. 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 Oct 3;10:3267-79. doi: 10.2147/DDDT.S86463. eCollection 2016.
25. Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom-general and -specific lesion patterns. *Mol Neurodegener*. 2021 Jun 7;16(1):38. doi: 10.1186/s13024-021-00456-1
26. Boinpally R, Chen L, Zukin SR, et al. A novel once-daily fixed-dose combination of memantine extended release and donepezil for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: two phase I studies in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2015 Jul;35(7):427-35. doi: 10.1007/s40261-015-0296-4

27. Guo J, Wang Z, Liu R, et al. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav.* 2020 Nov;10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831. Epub 2020 Sep 10.

28. Calhoun A, King C, Khoury R, Grossberg GT. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert*

Opin Pharmacother. 2018 Oct;19(15):1711-7. doi: 10.1080/14656566.2018.1519022. Epub 2018 Sep 23.

29. Смолярчук ЕА, Лейкин ЗН. Сравнительное клиническое исследование фармакокинетики и биоэквивалентности комбинированного лекарственного препарата Миореол® и совместного применения монопрепаратов, содержащих

донепезил и мемантин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(4) (в печати).

[Smolyarchuk EA, Leykin ZN. Comparative clinical study of the pharmacokinetics and bioequivalence of the combined drug Mioreol® and the combined use of monopreparations containing donepezil and memantine. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(4) (in press) (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.04.2022/15.05.2022/17.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новамедика» Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Novamedica. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>
Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>
Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>