ЭФФЕКТИВНОСТЬ комбинированной терапии деменции альцгеймеровского типа мемантином и донепезилом

В последние годы деменция стала одной из актуальных проблем общественного здравоохранения. Появление современных методов диагностики и терапии данного заболевания позволют предупредить дальнейшее повреждение мозга и обеспечить длительную стабилизацию или по меньшей мере замедлить снижение психических функций в условиях прогрессирующего патологического процесса.
Представляем вашему вниманию обзор статьи S. Hendrix et al. «Post Hoc Evidence for an Additive Effect of Memantine and Donepezil: Consistent Findings from DOMINO-AD Study and Memantine Clinical Trial Program», опубликованной в *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* (2015; 2(3): 165-171), в которой представлены последние результаты исследований эффективности современных схем для лечения деменции альцгеймеровского типа.

Протоколы лечения, как и все рекомендации в области здравоохранения, в значительной степени зависят от результатов клинических испытаний и выводов, представленных исследователями. Однако в процессе проведения каждого клинического исследования могут возникать неточности и отклонения, связанные с особенностями исследований, размером выборки, критериями включения, дизайном, анализом данных и выбором инструмента оценки (Gluud, 2006).

Таким образом, одинаковые на первый взгляд исследования или повторный анализ данных, полученные в ходе предыдущих исследований, дают разные или даже противоположные результаты (Ebrahim, 2014). Так, к примеру, неоднократно было подтверждено, что комбинированная терапия ингибиторами холинэстеразы (иХЭ) и мемантином боле эффективна у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) средней и тяжелой степени, нежели монотерапия каждым из этих препаратов или других представителей их классов. К числу подобных исследований относятся 6-месячные рандомизированные клинические исследования (Tariot, 2004; Reisberg, 2003; van Dyck, 2007; Grossberg, 2013), ретроспективные анализы (Atri, 2015; Atri, 2013) и длительные (1-14 лет) проспективные наблюдательные исследования по оценке эффективности (Atri, 2008; Lopez, 2009; Rountree, 2009).

Тем не менее противоположные данные получили авторы 52-недельного исследования комбинированной терапии мемантином и донепезилом у пациентов с БА средней и тяжелой степени (DOMINO) (Howard, 2012). Проведя анализ по подгруппам, авторы пришли к выводу, что комбинация этих двух препаратов не превышает по эффективности монотерапию каждым из них. Однако методологические ограничения данного исследования, в том числе малая выборка пациентов, не дают основания или даже возможности предполагать, что отсутствие «статистически значимого» результата от добавления мемантина в схему лечения свидетельствует об отсутствии положительного результата в целом.

Современная концепция лечения БА включает монотерапию иХЭ (например, донепезилом) на ранних стадиях заболевания (Birks, 2006) и добавление мемантина (McShane, 2006; Rabins, 2007; Geldmacher, 2013) на более поздних стадиях. Принимая во внимание очевидные отличия результатов исследования DOMINO и предыдущих публикаций, целью работы S. Hendrix et al. (2015) было определение оптимальной схемы ведения пациентов с БА умеренной и тяжелой степени.

Проведенный анализ предполагал два этапа:

1) пересмотр результатов, опубликованных в исследовании DOMINO, с применением общепринятых инструментов оценки;

2) использование статистической модели исследования DOMINO для анализа результатов нескольких 24- и 28-недельных рандомизированных исследований эффективности мемантина у пациентов с БА умеренной и тяжелой степени (Tariot, 2004; Reisberg, 2003; van Dyck, 2007; Grossberg, 2013), чтобы подтвердить статистическую достоверности выводов.

Материалы и методы исследования

Исследование DOMINO

Исследование DOMINO было многоцентровым двойным слепым контролируемым плацебо клиническим испытанием длительностью один год. В нем участвовали пациенты с БА умеренной и тяжелой степени (n = 295),

имеющие 5-13 баллов по краткой стандартизированной шкале оценки психического статуса (SMMSE), которые принимали донепезил не менее 3-х месяцев (не меньше 10 мг в течение последних 6 недель) и которым врачи рекомендовали изменить схему лечения (отмена донепезила или добавление мемантина). Пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности приема донепезила (3-6 или > 6 месяцев), возраста (< 60, 60-74 или > 74 лет) и количества баллов по шкале SMMSE (5-9 или 10-13), а также рандомизированы для следующих схем лечения: отмена донепезила (n =73), замена донепезила на 20 мг мемантина (n = 76), продолжение приема донепезила в дозе 10 мг (n = 73) или добавление 20 мг мемантина к 10 мг донепезила (n = 73).

Клинические испытания мемантина

Программа клинических испытаний мемантина включала четыре рандомизированные (1:1) многоцентровые с параллельными группами двойные слепые контролируемые плацебо клинические испытаня длительностью полгода, данные которых были объединены при анализе. В них участвовали амбулаторные пациенты с БА умеренной и тяжелой степени (среднее количество баллов по шкале MMSE составляло 3-16), не принимавшие ранее препаратов для лечения деменции (два исследования по монотерапии мемантином) (Reisberg, 2003; van Dyck, 2007) или принимавшие иХЭ последние полгода, из которых не менее 3 месяцев – в стабильной дозировке (два исследования по эффективности комбинированной терапии) (Tariot, 2004; Grossberg, 2013). Препаратом лечения был выбран мемантин в дозе 10 мг два раза в день (Tariot, 2004; Reisberg, 2003; van Dyck, 2007) или его пролонгированная форма в дозе 28 мг в сутки (Grossberg, 2013). Все пациенты (n = 1417, в том числе больные, которые принимали другой иХЭ) были разделены на четыре категории по аналогии с исследованием DOMINO:

1) пациенты из исследований по монотерапии, которые принимали плацебо (группа плацебо, n = 281);

2) пациенты из исследований по монотерапии, которые принимали мемантин (группа приема мемантина, n = 289);

3) пациенты из исследований по комбинированной терапии, которые принимали плацебо (группа приема донепезила / плацебо, n = 418);

4) пациенты из исследований по комбинированной терапии, которые принимали мемантин (группа приема донепезила / мемантина, n = 429).

Данные пациентов, которые принимали другие иХЭ до начала исследования, не были включены в анализ.

Следует отметить, что все группы лечения в исследовании DOMINO были рандомизированными, в то время как при анализе объединенных данных исследований по мемантину только прием мемантина и плацебо носил рандомизированный характер, но не донепезила. Поэтому эффективность от приема донепезила может колебаться в зависимости от групп пациентов и причин, по которым он был им изначально назначен.

Оценка эффективности и исходов лечения

Первичными критериями оценки эффективности в исследовании DOMINO было количество баллов по шкале SMMSE (Molloy, 1997) и Бристольской шкале активности в повседневной жизни (BADLS) (Bucks, 1996). Вторичным критерием оценки был нейропсихиатрический опросник (NPI) (Cummings, 1994). В программе клинических испытаний мемантина когнитивные функции оценивались с применением шкалы оценки тяжести когнитивных функцийй (SIB) (Saxton, 1989), состоящей из 40 пунктов. Активность в повседневной жизни оценивалась при помощи шкалы оценки повседневной активности из 19 пунктов (ADCS-ADL 19) (Galasko, 1997). Поведенческие симптомы оценивались по опроснику NPI. В дальнейшем при ретроспективном анализе суммарный показатель (Z-индекс) был средневзвешенным и включал четыре показателя исхода лечения: количество баллов по шкалам SIB, ADCS-ADL 19, опроснику NPI и CIBIC-Plus (шкала оценки общего состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц). Для того, чтобы сделать все инструменты оценки однонаправленными, опросник NPI и шкала CIBIC-Plus были перевернуты.

Статистический анализ

Результаты исследования DOMINO были заново проанализированы с применением многоуровневой регрессионной модели повторных измерений. При этом данные применения мемантина, донепезила и комбинации двух препаратов были скорректированы в зависимости от исходного уровня и четырех факторов (центра, длительности лечения донепезилом до включения в исследование, исходного количества баллов по шкале SMMSE и возраста) и оценивались отдельно для каждого визита пациента к врачу.

Согласно публикации, разница между дополняющим и синергичным эффектами основывалась на оценке однородных или гетерогенных эффектов у каждого из препаратов (при монотерапии) по сравнению с их комбинацией (Howard, 2012). Дополняющий эффект был бы обнаружен, если бы эффекты от терапии донепезилом и мемантином были однородными при наличии или отсутствии другого препарата, в то время как синергизм (как положительный, так и отрицательный) проявился бы при гетерогенных эффектах. В представленном анализе было использовано традиционное определение, при котором эффект считается синергичным, если он больше или меньше сумм отдельных эффектов и это связанно со взаимодействием препаратов между собой. Если же общий результат больше или меньше сумм отдельных эффектов и это не связанно со взаимодействием препаратов между собой – такой эффект считается дополняющим.

Результаты исследования

Демографические и исходные характеристики пациентов

В исследовании DOMINO приняли участие 295 пациентов. Поскольку набор пациентов проходил медленнее, чем ожидалось, не было возможности продлить этот этап. Таким образом, выборка пациентов оказалась намного меньше запланированной (800 человек) и даже

меньше той, которая, согласно данным промежуточного анализа, обеспечила бы на 80-96% надежность результатов (430 человек).

Появление статистически достоверной разницы в исходных характеристиках участников исследования DOMINO и программы по клиническим испытаниям мемантина связано, главным образом, с разницей между пациентами, ранее принимавшими и не принимавшими донепезил (каждое из исследований было рандомизированным, это облегчило сравнение групп приема мемантина и плацебо с каждой из групп приема донепезила).

Оценка эффективности

Исследования DOMINO. На основании доверительных интервалов предыдущих публикаций (Howard, 2012), во время анализа результатов всего периода исследования DOMINO было обнаружено значительное преимущество продолжения терапии донепезилом по сравнению с его отменой (независимо от добавления мемантина) согласно шкалам SMMSE и BADLS ($p < 0,001$), но не опроснику NPI ($p = 0,081$). Существенное преимущество показало добавление мемантина в сравнении с плацебо (независимо от отмены донепезила) по всем шкалам: SMMSE ($p < 0,001$), BADLS ($p = 0,015$) и опроснику NPI ($p = 0,002$). В течение всего периода исследования не было обнаружено доказательств отрицательного или положительного синергического взаимодействия между донепезилом и мемантином согласно шкалам SMMSE ($p = 0,14$), BADLS ($p = 0,09$) и опроснику NPI ($p = 0,42$) (Howard, 2012).

Если анализировать не весь период лечения в целом, а результаты, зафиксированные от визита к визиту, то преимущество продолжения терапии донепезилом над его отменой было выявлено по шкалам SMMSE (6, 18, 30 и 52-я недели), BADLS (6, 18, 30 и 52-я недели) и опроснику NPI (18-я неделя). Добавление мемантина также продемонстрировало существенное улучшение от визита к визиту в сравнении с плацебо по шкалам SMMSE (6, 18 и 30-я недели), BADLS (18 и 30-я недели) и опроснику NPI (6, 30 и 52-я недели).

Программа клинических испытаний мемантина. По результатам статистического подхода исследования DOMINO, данные, полученные в нем и в Программе клинических испытаний мемантина, в значительной мере совпадают. В целом была выявлена статистически значимая разница между группами приема донепезила и плацебо по шкалам SIB ($p < 0,001$), ADCS-ADL 19 ($p = 0,020$), опроснику NPI ($p < 0,001$) и Z-индексу ($p = 0,001$), а также преимущество добавления мемантина в сравнении с плацебо по всем четырём показателям (SIB, $p < 0,001$; ADCS-ADL 19, $p = 0,017$; NPI, $p < 0,001$; Z-индекс, $p < 0,001$). Все критерии оценки не показали существенного отрицательного или положительного синергического взаимодействия между донепезилом и мемантином ($p \geq 0,170$).

Сравнение результатов от визита к визиту продемонстрировало существенное преимущество донепезила над плацебо на 4, 12 и 24-й неделях по шкале SIB, 24-й неделе по шкале ADCS-ADL 19 и 12 и 24-й неделях по опроснику NPI и Z-индексу. Значительно лучшие результаты были в группе приема мемантина по сравнению с группой плацебо на 4, 12 и 24-й неделях по шкале SIB и Z-индексу, на 24-й неделе по шкале ADCS-ADL 19, а также 12 и 24-й неделях по опроснику NPI.

Обсуждение

Первичной целью исследования DOMINO являлась оценка возможного улучшения от добавления мемантина в схему лечения пациентам с БА средней и тяжелой степени. Авторы исследования DOMINO выявили, что назначение мемантина улучшает результаты по первичным критериям эффективности и опроснику NPI, а продолжение терапии донепезилом – только по первичным критериям. Также они указали, что «не отмечается существенной гетерогенности в эффектах донепезила и мемантина при наличии или отсутствии другого препарата», поскольку взаимодействия между донепезилом и мемантином не происходило. Вывод о том, что комбинация донепезила и мемантина не дала преимуществ перед монотерапией, был основан на анализе небольших подгрупп пациентов, завершивших исследование, вместо применения смешанных статистических моделей для анализа всей популяции начавших лечение.

Входе представленного повторного анализа результатов исследования DOMINO были обнаружены существенные преимущества мемантина по сравнению с плацебо независимо от приема донепезила при оценке когнитивной сферы (SMMSE), повседневного функционирования (BADLS) и поведения (NPI). Второй целью авторов исследования DOMINO было выявить, насколько продолжение приема донепезила обосновано у пациентов с умеренной и тяжелой БА, которые применяли этот препарат ранее (Howard, 2012). Преимущество продолжения приема донепезила над его отменой продемонстрировано в оригинальной публикации. И наконец, данные ретроспективного анализа исследования DOMINO и анализ общего индекса результатов программы клинических испытаний мемантина для 24- и 28-недельного периода лечения показали клиническое преимущество комбинации мемантина и донепезила над монотерапией каждым из этих препаратов (Atri, 2015).

Выводы

Таким образом, повторный анализ результатов исследования DOMINO с применением общепринятых статистических методик и метаанализ данных из Программы по клиническим испытаниям мемантина свидетельствуют о том, что добавление мемантина в схему лечения донепезилом позволяет улучшить результаты лечения по многим показателям. Анализ данных DOMINO, а также результаты всех пациентов, участвовавших в программе по клиническим испытаниям мемантина, позволили выявить статистически значимый дополняющий эффект двух препаратов.

Подготовила ***Лариса Калашник***

MEMO-PUB-082016-010