

# КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ болезни Альцгеймера

**Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) являются препаратами первой линии терапии легкой и умеренной стадии болезни Альцгеймера (БА). Однако, несмотря на эффективность ИХЭ, у пациентов с БА отмечается прогрессивное снижение когнитивных, функциональных, поведенческих и общих оценочных показателей. Терапевтическое применение нейротрофических веществ могло бы поддержать холинотрофическую активность. Основываясь на существующей научной информации, был сделан вывод о том, что Церебролизин, вероятно, усиливает и/или продлевает эффекты ИХЭ. В статье X.A.Alvarez et al. «Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil», опубликованной в журнале *Current Alzheimer Research* (2011; 8: 583-591), представлены результаты исследования, разработанного с тем, чтобы сравнить безопасность и эффективность Церебролизина, донепезила и комбинированной терапии этими препаратами у пациентов с вероятным развитием БА.**

Церебролизин является нейропептидным соединением, состоящим из низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот и действует подобно эндогенным нейротрофическим факторам. Церебролизин также имеет NGF-подобное (фактор роста нервов) влияние на холинергические нейроны *in vivo* и на культивируемые нейроны. В недавнем исследовании (X.A.Alvarez, C.Sampedro et al., 2009) было установлено, что по сравнению с плацебо Церебролизин дозозависимым образом увеличивает циркулирующие уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) у пациентов с БА; кроме того, повышение уровня IGF-1, обусловленное Церебролизином, в значительной степени коррелировало с улучшением общего функционирования, ограниченных возможностей и поведения у больных с поздним дебютом БА. Кроме того, Церебролизин проявляет прокогнитивные и нейропротекторные эффекты на различных моделях БА, уменьшает синтез  $\beta$ -амилоида у трансгенных мышей (E.Rockenstein, M.Torrance, 2006) и способствует нейрогенезу (H.Chen, Y.C.Tung et al., 2007; E.Rockenstein, M.Mante, 2007). Также в нескольких клинических испытаниях было показано, что Церебролизин является эффективным средством терапии БА легкой и умеренной степени (C.Y.Bae, C.Y.Cho, 2000; M.Panisset, S.Gauthier, 2002; X.A.Alvarez, R.Cacabelos, 2006). Однако эффекты комбинированной терапии Церебролизином и ИХЭ при БА ранее не оценивались.

## Материалы и методы исследования

В данное двойное слепое, 28-недельное проспективное, рандомизированное, контролируемое активным препаратом, параллельно-групповое, мультицентровое исследование IIb фазы были включены пациенты с легкой и умеренной стадией БА, которые были разделены на три группы. Цель исследования – обеспечить уровень доказательности I класса клинической эффективности Церебролизина, донепезила и комбинированной терапии в их влиянии на познавательные и общие функции через 28 недель после начала лечения.

Для включения в текущее исследование было проведено тестирование по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), с результирующей оценкой в диапазоне 12–25 баллов; больных исключали из наблюдения при непереносимости терапии ИХЭ.

Перед началом скрининговых процедур все пациенты и попечители давали письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и регуляторными документами Испании и Европейского Союза. Протокол и любые поправки были одоб-

рены независимыми комитетами по этике. Данные собирали в больнице Галисии (Испания), а также в двух учреждениях, специализирующихся на когнитивных нарушениях, в Андалусии (Испания). Участники исследования были отобраны из базы данных больных и из новых пациентов, посещавших данные учреждения.

## Дизайн исследования и схемы лечения

Пациенты, соответствовавшие критериям включения, были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для приема Церебролизина, донепезила или их комбинации в соответствии с компьютеризированным графиком рандомизации, который был стратифицирован учебным центром с использованием 12-размерной блочности. Все больные и персонал исследования, включая тех, кто принимал препарат и оценивал результаты, не знали о лечебных назначениях.

Пациенты в группе Церебролизина получали 10 мл препарата (EVER Neuro Pharma, Австрия) один раз в день в течение пяти дней в неделю на протяжении четырех недель (1–4-я неделя), с повторением (13–16-я неделя) этого курса лечения после восьминедельного перерыва в терапии. Церебролизин разбавляли физиологическим солевым раствором до суммарного объема 50 мл и вводили внутривенно капельно в одно и то же время каждый день. Кроме того, пациенты данной группы получали таблетки плацебо, имитирующие 5 мг (в течение 1–4 недель) и 10 мг (в течение 5–28 недель) донепезила один раз в день, ежедневно вечером в течение 28 недель. Пациенты в группе донепезила получали 5 мг (в течение 1–4 недель) и 10 мг (в течение 5–28 недель) донепезила один раз в день, ежедневно на протяжении 28 недель и 40 инфузий по 50 мл физиологического солевого раствора, как описано выше. Пациенты в группе комбинированной терапии получали 5 мг (в течение 1–4 недель) и 10 мг (в течение 5–28 недель) донепезила раз в день, ежедневно на протяжении 28 недель и 40 инфузий по 10 мл Церебролизина, как описано выше. Первую дозу перорального исследуемого препарата принимали в день первичного посещения или в течение следующих семи дней. Первую дозу внутривенного исследуемого препарата вводили в течение 10 дней после первичного посещения.

## Процедура оценки

В ходе исследования осмотры пациентов проводили во время скрининга, в начале исследования и на 4, 12, 16 и 28-й неделе исследования. Скрининговое посещение осуществляли за 21 день до первой инфузии, которое включало

оценку демографических данных, сбор анамнеза и ApoE-генотипирование. Кроме того, участникам проводили физикальное и неврологическое обследование, электрокардиографию (ЭКГ); эти обследования повторяли во время посещения на 28-й неделе. Также была выполнена компьютерная или магнитно-резонансная томография мозга в случаях, если эти исследования не проводились в течение прошлого года. Первичные показатели эффективности оценивали при первом и всех последующих посещениях, вторичные – в начале, на 16-й и 28-й неделях. Витальные показатели оценивали при всех посещениях, а лабораторные тесты (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, включающее определение уровня гормонов щитовидной железы, фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub> и серологию при скрининге, и анализ мочи) проводили при скрининге, на 16-й и 28-й неделях. Контроль побочных эффектов и действия других принимаемых препаратов, так же как и учет медикаментов, выполняли в начале исследования и при всех последующих посещениях.

### Методы оценки полученных результатов

Чтобы увеличить качество измерений, все исследователи и ответственные сотрудники были обучены стандартизировать оценку параметров эффективности, согласно полученным инструкциям.

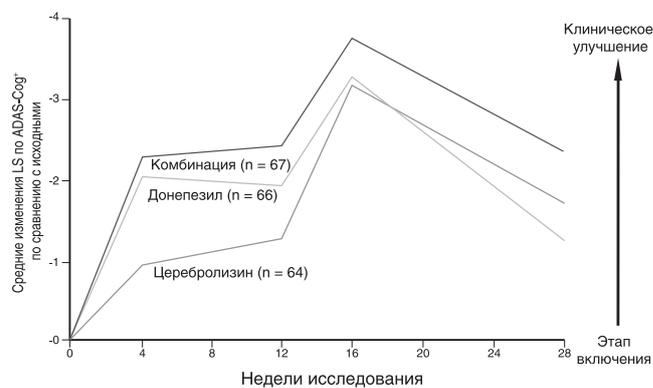
**Первичные показатели эффективности.** До 28-й недели предварительные результаты получали с помощью оценочной шкалы БА – когнитивной подшкалы ADAS-cog+ и на 28-й неделе с помощью опроса, проводимого врачом и дополненного попечителем (шкала CIBIC+). ADAS-cog+ является расширенной версией ADAS-cog и содержит 14 пунктов, позволяя увеличить чувствительность обнаружения изменений на ранних стадиях заболевания.

**Вторичные показатели эффективности.** Вторичные полученные результаты включают данные опросника для оценки повседневной активности (ADCS-ADL) и нейропсихиатрической шкалы (NPI). Для обеих шкал, ADCS-ADL и NPI, изменения оценки по сравнению с начальной оценивали на 16-й и 28-й неделях. Кроме того, вторичные показатели эффективности включали изменение балла по сравнению с исходным по ADAS-cog и ADAS-cog+ (ответившие на терапию: балл > 4 относительно начала), CIBIC+ (ответившие на терапию: балл ≤ 3 соответствует улучшению) и комбинации обеих.

### Результаты исследования

Из 217 рандомизированных пациентов 200 получили одну дозу исследуемого препарата и составили группу безопасности. Из них 3 больным не проводили ни одного исследования после первого осмотра для оценки первичных показателей эффективности, в результате чего 197 человек подходили для включения в анализ ИТТ (намерение лечить); 158 участников строго соблюдали назначенную схему лечения и подходили для анализа PP. Всего 19 пациентов нарушили схему терапии по причине отсутствия ответа на лечение исследуемым препаратом.

Исходные демографические показатели и особенности заболевания были схожи в обеих группах лечения. Полный возраст в начале появления симптомов составил  $71,3 \pm 7,8$  года, средняя продолжительность болезни –  $3,9 \pm 2,3$  года, а уровень прогрессирования заболевания –  $4,3 \pm 2,9$  балла по MMSE ежегодно. Полная начальная оценка по шкале MMSE составила  $17,5 \pm 4,4$  балла и соответствовала БА умеренной степени тяжести. Носители аллеля ApoE4 встречались приблизительно одинаково в группах терапии со средней частотой 25,1%. Анализ ANCOVA не выявил влияния генотипа



**Рис. 1. Средние изменения LS по сравнению с исходными показателями по ADAS-cog+**

Примечание: LS – разновидность средней величины, для которой сумма квадратов отклонений минимальна (метод наименьших квадратов).

ApoE4 на результирующие основные показатели. Относительно параллельно принимаемых препаратов, различия между группами лечения не наблюдались. Их назначали 99,5% пациентов, среди которых были следующие: психоаналептики (64,0%; цитиколин – 28,0%), психолептики (63,5%; альпразолам – 24,0%) и антитромбические средства (49,0%; ацетилсалициловая кислота – 36,5%).

### Эффективность лечения

#### Первичные показатели эффективности

Начальные значения по шкале ADAS-cog+ в группах лечения были подобны. От начала до 28-й недели показатели ADAS-cog+ уменьшились во всех группах терапии, что свидетельствует о когнитивном улучшении (среднее значение  $\pm$  SD для Церебролизина:  $-1,7 \pm 7,5$ ; донепезила:  $-1,2 \pm 6,1$ ; комбинация:  $-2,3 \pm 6,0$ ). Согласно результатам анализа ANCOVA, не выявлено значительных отличий между группами лечения. Однако во всех периодах времени когнитивная функция была лучше после комбинированной терапии, чем после лечения одним препаратом (рис. 1). Эти данные соответствуют показателю по ADAS-cog+ 40,3% в группе комбинированной терапии, 32,8% – Церебролизина и 28,8% – донепезила.

Начальная тяжесть болезни (по CIBIS+) в обеих группах лечения была сопоставима. Так,  $\chi^2$ -тест неполной связи между лечением и шкалой CIBIC+ на 28-й неделе не был статистически значимым ( $p = 0,0686$ ). Однако показатели по CIBIC+ на 28-й неделе указывали на преимущество Церебролизина ( $p = 0,0320$ ) и комбинированного лечения ( $p = 0,0682$ ) по сравнению с донепезилом. Ответные исследования показали, что у большинства пациентов, получавших Церебролизин (64,1%) или комбинированную терапию (62,7%), отмечалось улучшение по сравнению с исходными показателями у 37,9% пациентов группы донепезила. Логистический регрессионный анализ, адаптированный для исследовательских ковариантов, не выявил значительного влияния на эффекты лечения.

Комбинированный ответ по ADAS-cog+ и CIBIC+ наблюдался у 31,3% пациентов при приеме Церебролизина, у 21,2% – донепезила и у 37,3% – обоих препаратов.

#### Вторичные показатели эффективности

Результаты оригинальной шкалы ADAS-cog подтвердили таковые ADAS-cog+, но средние изменения от начала исследования и различия в лечении были меньшими из-за более низкого общего балла. Во всех группах лечения у пациентов наблюдалось улучшение в течение всего времени (среднее значение  $\pm$  SD для Церебролизина:  $-1,1 \pm 6,0$ ;

донепезила:  $-0,7 \pm 5,1$ ; комбинации:  $-1,5 \pm 5,1$ ), но различия в терапии были незначительны.

Динамика ADCS-ADL показала небольшое улучшение у больших групп Церебролизина (среднее значение  $\pm$  SD:  $0,7 \pm 4,8$ ) или комбинации (среднее значение  $\pm$  SD:  $1,3 \pm 5,6$ ;  $p < 0,05$  по сравнению с донепезилом) на 16-й неделе, заканчивая показателями, подобными тем, что имели место в начале, на 28-й неделе. Напротив, у пациентов группы донепезила отмечалось непрерывное ухудшение, однако различия в лечении были незначительны.

По шкале NPI у пациентов всех групп лечения было выявлено улучшение до 16-й недели (среднее значение  $\pm$  SD для Церебролизина:  $-3,2 \pm 8,5$ ; донепезила:  $-2,2 \pm 10,9$ ; комбинации:  $-1,3 \pm 6,6$ ), но в то время как больные на монотерапии были устойчивы до 28-й недели, таковые на комбинированном лечении возвратились почти к начальному уровню; различия в терапии были незначительны.

### Безопасность

Всего у 65,5% ( $n = 131$ ) пациентов были отмечены побочные эффекты во время лечения (Церебролизин – 61,5%,  $n = 40$ ; донепезил – 67,6%,  $n = 46$ ; комбинация – 67,2%,  $n = 45$ ). В большинстве случаев (97,7%) они были легко или умеренно выраженными и значительно не отличались во всех группах терапии. О двух тяжелых случаях побочных реакций сообщили в группе донепезила и об одном – в группе комбинации. В общем развились четыре эпизода тяжелых побочных эффектов, которые вряд ли были связаны с назначенным лечением. О двух тяжелых побочных явлениях сообщили в группе донепезила, один случай оценили как, возможно, связанный с лечением, а другой, который закончился летальным исходом по причине легочной эмболии, вряд ли был связан с назначенной терапией. Пациенты в группе комбинации имели большую вероятность развития побочных эффектов, связанных с лечебной схемой исследования (65,7%,  $n = 44$ ), по сравнению с пациентами групп донепезила (61,8%,  $n = 42$ ) и Церебролизина (56,9%,  $n = 37$ ). Наиболее распространенные побочные реакции проявлялись в виде возбуждения, диспепсии, ринофарингита, головокружения и дистимических нарушений (подавленное настроение).

Пациенты, получавшие донепезил, с большей вероятностью завершали исследование из-за побочных эффектов (23 события у 6 пациентов [8,8%]), чем таковые при приеме Церебролизина (3 события у одного пациента [1,5%]) или комбинации препаратов (один случай у одного пациента [1,5%]). Наиболее распространенными побочными явлениями, приводившими к прекращению лечения, были спутанность сознания, астения, гипокинезия, тремор и бессонница. Лабораторные тесты не показали клинически значимых изменений с начала скрининга до 28-й недели в общем анализе крови, биохимических показателях и анализе мочи и не выявили значительных различий между группами терапии. Кроме того, не наблюдалось значительной разницы между группами в показателях жизненно важных функций, результатах физикального и неврологического обследования и ЭКГ.

### Обсуждение

Результаты этого 28-недельного исследования показали сходные эффекты лечения во всех группах. Однако, согласно общим полученным данным, не наблюдалось значительных различий и превосходства Церебролизина и комбинированной терапии по сравнению с донепезилом. Превосходство Церебролизина (монотерапия или комбинация) в сравнении с



Рис. 2. Впечатление врача, основанное на результатах интервью, об изменениях показателей CIBIC+ на 28-й неделе (конечная точка исследования)

донепезилом было выявлено по шкале CIBIC+ и/или в отношении разницы ответа по CIBIC+ на 28-й неделе, сопоставимой с результатами по отдельным показателям, демонстрируя более значительное улучшение у пациентов группы Церебролизина (рис. 2).

Улучшение когнитивных функций, обусловленное Церебролизином и донепезилом на 28-й неделе, имеет те же показатели, что и улучшения, о которых сообщали в предыдущих исследованиях. В 24-недельных клинических испытаниях Alvares et al. выявили изменения  $-1,8$  балла при приеме 10 мл Церебролизина, тогда как Rogers et al., а также Berns et al. наблюдали изменения  $-1,0$  и  $1,4$  балла по ADAS-cog соответственно при терапии 10 мг донепезила. Данные о влиянии Церебролизина на когнитивную функцию, полученные в данном исследовании, также подобны результатам других контролируемых испытаний, в которых было показано превосходство терапии 30 мл Церебролизина над плацебо у пациентов с легкой и умеренной БА (C.Y.Bae, C.Y.Cho et al., 2000; E.Ruether, R.Husmann et al., 2001). Во время первых 3–4 месяцев исследования у пациентов при приеме донепезила (монотерапия или в комбинации) отмечалось значительное улучшение по сравнению с теми, кто принимал только Церебролизин, что объясняется ожидаемым холинергическим симптоматическим эффектом. Однако у больных, принимавших Церебролизин (монотерапия или в комбинации), не отмечалось устойчивого снижения в улучшении познавательной функции, которое наблюдалось при приеме донепезила после 3–4 месяцев терапии. Этот эффект связан с нейротрофическим действием Церебролизина, показанным в экспериментальных наблюдениях (F.Akai, S.Hiruma, T.Sato et al., 1992; T. Satou, T.Itoh, M.Fujimoto, 1994), и с его длительным влиянием на поведение, ветвление дендритов и синаптогенез (E.Masliyah, F.Armahlo et al., 1999; I.Reinprecht, A.Gschanes et al., 1999). Таким образом, результаты предыдущих испытаний свидетельствуют о персистенции эффектов Церебролизина у лиц с БА в течение нескольких месяцев после окончания лечения (X.A.Alvarez, R.Cacabelos et al., 2006; E.Ruether, R.Husmann et al., 2001). Хотя и не было отмечено никаких значительных различий в группах, комбинированное лечение приводило к более выраженному улучшению когнитивной функции, чем монотерапия во время всего исследования, и было связано с повышением уровня по ADAS-cog+ по сравнению с Церебролизином и донепезилом более чем на 7 и 11% соответственно, что указывало на суммарное влияние Церебролизина и донепезила на когнитивную функцию.

Исполнение ежедневных действий незначительно улучшалось на фоне терапии Церебролизином в конце периода активного лечения (16-я неделя) и потом возвращалось к начальному уровню на 28-й неделе. Подобные результаты были получены в предыдущих исследованиях эффективности Церебролизина при использовании различных функциональных методов оценки (С.У.Бае, С.У.Чо et al., 2000; М.Паниссет, С.Гаутиер et al., 2002). Среди пациентов, принимавших донепезил, отмечали умеренное ухудшение в течение исследования, которое было статистически значимым относительно комбинированной терапии на 16-й, но не на 28-й неделе. Другие авторы также сообщали о некотором устойчивом ухудшении в повседневной физической активности у пациентов группы донепезила, но значительно менее явном, чем при терапии плацебо на 6–12-м месяце (А.Бумс, М.Россор et al., 1999; Р.С.Моус, Р.С.Дуди et al., 2001; В.Винблад, К.Энгедаль et al., 2001).

Начальные показатели по NPI были на 3–5 баллов ниже в группе комбинированного лечения по сравнению с таковыми монотерапии, которые могли быть частично обусловлены менее явным поведенческим ответом на комбинированную терапию на 28-й неделе. В других исследованиях было показано, что донепезил улучшал психоневрологические симптомы по сравнению с плацебо у пациентов с БА, у которых отмечались поведенческие нарушения (Р.С.Моус, Р.С.Дуди et al., 2001; J.L.Cummings, T.McRae et al., 2006; С.Гаутиер, Н.Фелдман et al., 2002), но не у лиц с наличием легких симптомов (В.Винблад, К.Энгедаль et al., 2001).

В целом отмечена хорошая корреляция между оценками общего клинического впечатления и шкалами изменения когнитивной функции, ежедневных действий и поведения. По шкале CIBIC+ ответ на терапию 10 мл Церебролизина соответствовал аналогичному показателю в прежних исследованиях (Х.А.Альварес, Р.Сакабелос et al., 2006) и сопоставим со значительным эффектом лечения Церебролизином в дозе 30 мл в плане общего исхода, как это было показано в нескольких других контролируемых испытаниях (Х.А.Альварес, Р.Сакабелос et al., 2006; С.У.Бае, С.У.Чо et al., 2000; М.Паниссет, С.Гаутиер et al., 2002; Е.Руэтер, Р.Хусманн et al., 2001). Показатель больных с положительным клиническим ответом на лечение донепезилом оказался выше в данном, чем в других наблюдениях (S.L.Rogers, M.R.Farlow et al., 1998), и соответствовал результатам разных исследований донепезила с использованием различных методов оценки общего результата (А.Бумс, М.Россор et al., 1999; Р.С.Моус, Р.С.Дуди et al., 2001). Процент неэффективности (25%) в данном исследовании соответствовал таковому неэффективного лечения донепезилом в исследовании S.L.Rogers et al. (1998). Уровень сочетанных ответов (указывает на общее улучшение и улучшение когнитивной функции) был выше в группе комбинированной терапии, чем в двух группах монотерапии; что очень важно, этот уровень снизился между 16-й и 28-й неделями у больных, принимавших Церебролизин (от 43,8 до 31,3%), и у таковых при приеме донепезила (от 28,8 до 21,2%), но остался в основном неизменным в группе комбинированного лечения (38,8% против 37,3%). Этот результат указывает на возможное долгосрочное синергическое взаимодействие Церебролизина и донепезила.

Что касается вопроса безопасности, результаты исследования подтверждают, что три изучавшихся варианта терапии безопасны и хорошо переносятся. Процент пациентов, принимавших донепезил, которые прекратили участие в исследовании из-за побочных эффектов, находится на уровне ре-

зультатов предыдущих наблюдений (Р.С.Моус, Р.С.Дуди et al., 2001; В.Винблад, К.Энгедаль et al., 2001), и ниже тех, о которых сообщалось в первичных испытаниях (S.L.Rogers, M.R.Farlow et al., 1998; А.Бумс, М.Россор et al., 1999). Как и в предыдущих исследованиях (Х.А.Альварес, Р.Сакабелос et al., 2006; С.У.Бае, С.У.Чо et al., 2000; М.Паниссет, С.Гаутиер et al., 2002; Е.Руэтер, Р.Хусманн et al., 2001), уровень исключенных из наблюдения пациентов в связи с побочными эффектами или соображениями безопасности был очень низок среди больных, принимавших Церебролизин. Симптомы, о которых сообщали чаще всего в этом испытании, почти совпадали с таковыми, отмеченными в предыдущих исследованиях эффективности Церебролизина (Х.А.Альварес, Р.Сакабелос et al., 2006; М.Паниссет, С.Гаутиер et al., 2002; Е.Руэтер, Р.Хусманн et al., 2001) и донепезила. Поэтому, согласно полученным данным, комбинация Церебролизина с донепезилом – безопасный вариант лечения легкой и умеренной степени БА.

В целом результаты данного исследования указывают на сходную эффективность 10 мл Церебролизина и 10 мг донепезила и поддерживают целесообразность исследования потенциальной долгосрочной пользы комбинированного лечения обоими препаратами у больных с мягкой и умеренной степенью БА, которая была статистически незначимой для периода времени, используемого в наблюдении. Поскольку Церебролизин защищает септальные холинергические нейроны от дегенерации, холинергический механизм мог бы потенцировать клинические эффекты Церебролизина и его синергизм с донепезилом. Если это верно, то кратковременный потолочный эффект мог бы возникать из-за отсутствия значительных эффектов комбинированной терапии в 7-месячном исследовании, и главное преимущество, ожидаемое от нейротрофического свойства Церебролизина, вероятно, состоит в возможности продления холинергической реакции на более продолжительный период времени и/или замедления развития болезни. В соответствии с таким трофическим механизмом, М.Н.Тузынски et al. (2005) выявили улучшение когнитивной функции и замедление прогрессирования БА у пациентов с NGF-имплантатами в базальные отделы переднего мозга. Результаты еще одного недавнего исследования показали, что плазменные уровни IGF-1 повышаются и коррелируют с улучшением поведения, дееспособности и общего результата у пациентов с поздней стадией БА при приеме Церебролизина (Х.А.Альварес, С.Сампедро et al., 2009), что указывает на включение нейротрофически опосредованных процессов в клинической активности Церебролизина. В соответствии с этими результатами, не так давно было обнаружено значительное повышение BDNF у лиц с БА, которым назначали Церебролизин или комбинированную терапию, но не при применении только донепезила (Х.А.Альварес et al.). Результаты данного клинического исследования, однако, не позволяют подтвердить синергичное холинергическое действие Церебролизина и полностью исключить возможность того, что его эффекты являются только симптоматическими. Хотя небольшое число пациентов в группе ограничивает интерпретацию результатов и, вероятно, общего результата относительно предполагаемого благоприятного эффекта комбинированного лечения БА Церебролизин и донепезилом, недостаточное количество значительных различий в терапии не указывает на кратковременный синергизм между данными препаратами. Таким образом, предполагаемые долгосрочные синергичные эффекты комбинированного лечения должны быть подтверждены в последующих исследованиях с большим объемом выборки и длительностью терапии.