

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Давыдов Г.С., Фоминых С.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-9-31-40

Авторы:

Давыдов Глеб Сергеевич, студент 301 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Фоминых Стелла Геннадьевна, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент

Автор, ответственный за переписку:

Давыдов Глеб Сергеевич, студент 301 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
Gleb.Davydov.02@yandex.ru

В настоящее время около 50 млн людей страдают болезнью Альцгеймера и это число будет только расти с течением времени. Утвержденных клиническими рекомендациями препаратов для лечения данной патологии всего четыре, которые включают в себя ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, донепезил и галантамин) и один антагонист рецептора N-метил-D-аспарагиновой кислоты (мемантин). Данные препараты хоть и оказывают терапевтическое действие, улучшая когнитивные, функциональные и поведенческие характеристики пациентов, но они все-таки купируют симптомы болезни, а не проявляют звенья патогенеза, включая образовавшийся в ходе расщепления белка предшественника амилоида β -амилоид и гиперфосфорилированный тау-белок. Также эта группа лекарственных средств имеет ряд нежелательных эффектов, воздействующих на желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему и нервную деятельность. В связи с этим сейчас ведутся разработки новых лекарственных средств, направленных против β -амилоида и воздействующие на снижение его выработки, агрегации, не позволяя ему образовывать бляшки, использование метода иммунизации. Также существует и гиперфосфорилированный тау-белок, которому или не позволяют образоваться, или проводят против него иммунизацию. Кроме этих методов существуют не менее интересные способы борьбы, такие как использование индукторов теплового шока, для активирования необходимого семейства шаперонов, или же уменьшение нейровоспаления путем ингибирования факторов некроза опухоли и использования нутрицевтиков. Но, к сожалению, большое количество препаратов пока не может пройти все 3 стадии клинических испытаний с сохранением своих исходных терапевтических свойств и без приобретения нежелательных эффектов. Но при этом

множество лекарственных средств являются или основой для будущих препаратов, или ещё сами участвуют в клинических исследованиях, демонстрируя обнадеживающие результаты.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, клинические рекомендации, эффективность и безопасность

Список сокращений

NMDA - N-метил-D-аспартат

NMDAR - рецептор N-метил-D-аспартата

APP - белок предшественник амилоида

Ptau – гиперфосфорилированный белок

NGF – фактор роста нервов

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

HSP - белков теплового шока

sHSPs – малые шапероны

АТФ - аденозинтрифосфат

Modern approaches to pharmacotherapy of alzheimer's disease

G.S. Davydov, S.G. Fominykh.

Currently, about 50 million people suffer from Alzheimer's disease, and this number will only increase over time. There are only four clinically approved drugs to treat this pathology, which include acetylcholinesterase inhibitors (Rivastigmine, Donepezil, and Galantamine) and one N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist (memantine). Although these drugs have a therapeutic effect by improving the cognitive, functional, and behavioral characteristics of patients, they still relieve symptoms of the disease rather than manifest the links of pathogenesis, including β -amyloid precursor protein and hyperphosphorylated tau protein formed during the cleavage of amyloid precursor protein. This group of drugs also has a number of undesirable effects on the gastrointestinal tract, cardiovascular system and nervous activity. In this regard, new drugs are being developed now, directed against β -amyloid and affecting to reduce its production, aggregation, not allowing it to form plaques, the use of immunization method. There is also hyperphosphorylated tau protein, which is either not allowed to form or is immunized against. In addition to these methods, there are no less interesting ways to fight, such as the use of heat shock inducers, to activate the necessary chaperone family, or to reduce neuroinflammation by inhibiting tumor necrosis factors and using nutraceuticals. But, unfortunately, a large number of drugs cannot yet pass all 3 stages of clinical trials while maintaining their original therapeutic properties and without acquiring undesirable effects. That said, many drugs are either the basis for future drugs or are still participating in clinical trials themselves, showing encouraging results.

Keywords: Alzheimer's disease, clinical guidelines, efficacy and safety

Болезнь Альцгеймера – это сложное нейродегенеративное заболевание, поражающее людей пожилого возраста. На сегодняшний день более 50 миллионов людей страдают данной патологией, ежегодно регистрируется около 10 миллионов новых случаев

заболевания. К 2050 году прогнозируется увеличение числа больных людей до 152 миллионов[33]. Механизмы развития болезни до сих пор недостаточно изучены, но предполагается, что ведущим фактором является появление в нервной ткани β -амилоида и

гиперфосфорилированного тау-белка [14, 26]. Первый формируется из белка, предшественника β -амилоидного белка, входит в состав клеточной мембраны нейронов. При расщеплении его секретазами формируются мономерные β -амилоиды [29]. Они в свою очередь слипаются друг с другом, формируя нерастворимые бляшки [5]. В состав микротрубочек нейронов входит важнейший компонент – тау-белок, который является главным компонентом нейрофибриллярных сплетений. Из-за такой специфичности тау-белка при его гиперфосфорилировании происходит нарушение внутриклеточной структуры нейрона, а следственно – его функции [7]. Из всего вышесказанного можно предположить, что если воздействовать с помощью лекарственных средства на снижение образования β -амилоида и гиперфосфорилированного тау-белка, то можно вылечить болезнь Альцгеймера, но, к сожалению, методы лечения, направленные на эту функцию, не дали эффекта и были прекращены во II или III фазе клинических испытаний [23]. Из-за этого лечение на сегодняшний момент осуществляется только симптоматическое с помощью 4 основных препаратов: тремя из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы: ривастигмин, донепезил, галантамин, и одним антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (мемантин).

Антихолинэстеразные лекарственные средства

Гипотез о патогенезе болезни Альцгеймера существует большое количество, но среди них выделяется теория о нарушении регуляции холинэргической системы. В мозге существует большое количество нейротрансмиттеров, но важнейшим из них является ацетилхолин, так как он отвечает за возбуждение одноименных нейронов в переднем мозге и гиппокампе, которые отвечают за обучение и память. Эти два отдела мозга связаны между собой синаптическими связями, которые в зависимости от стадии деменции могут утрачиваться, что

приводит к ухудшению памяти [10, 17]. Важной задачей является поддержание высокого уровня ацетилхолина на высоком уровне, что обеспечивается приемом антихолинэстеразных лекарственных средств, таких как: ривастигмин, галантамин и донепезил. В данную группу входил ещё такрин, но он был снят с производства в 2013 году из-за его гепатотоксичности [31].

Характеристика отдельных препаратов

Донепезил – это пиперидиновое производное, избирательная активность которого к тканям головного мозга является высокой, а ингибирующая способность к антихолинэстеразе является селективной и обратимой. С 1996 года применяется как лекарственное средство против легкой и умеренной стадий болезни Альцгеймера, а сравнительно недавно была одобрена более высокая доза для лечения средних и тяжелых стадий [19]. Кроме своей основной функции – ингибирования ацетилхолинэстеразы, донепезил может снижать повреждающие эффекты, вызванные окислительным стрессом и эксайтотоксичностью, индукцию нейропротекторной изоформы ацетилхолинэстеразы, угнетение ранней экспрессии воспалительных цитокинов [30]. Благодаря этому возникают следующие положительные эффекты: улучшение внимания, кратковременной и долговременной памяти, когнитивных процессов, зрительно-пространственных и речевых функций [8, 12, 25]. При всех плюсах донепезил проявляет и нежелательные эффекты, которые исходят из-за действия на холинэргическую систему, что приводит к повышенному содержанию ацетилхолина по всему организму и соответствующим симптомам: диарея, головная боль, тошнота, рвота, действие на сердечно-сосудистую систему [8, 12, 25, 30].

Галантамин – селективный конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, обладающий

дополнительным стимулирующим воздействием на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, что позволяет ему ещё больше увеличивать концентрацию ацетилхолина [25]. Содержится во многих растениях, включая луковицы нарцисса. Использовался на протяжении десятилетий в странах Восточной Европы и России для лечения сенсорных и моторных нарушений, миопатий и миастений [30]. Ингибирующая активность галантамина выше по чем у ривастигмина [21]. Применение галантамина значительно снижает риск развития тяжелой стадии болезни Альцгеймера [34].

К его положительным эффектам относят улучшение когнитивных способностей и поведенческих реакций, повышение выживаемости нейронов, ингибирование активности β -амилоида и снижение его повреждающей активности [25].

Выраженность нежелательных эффектов галантамина будет варьироваться в зависимости от назначенной дозы – от тошноты, рвоты и диареи при принятии дозы в 16 мг/сут, до болей в животе, головокружении, потери массы тела, анорексии, тремора и головной боли при дозе в 32мг/сут. [8, 30].

Ривастигмин – слабый обратимый ингибитор антихолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы [25]. В отличие от остальных антихолинэстеразных средств, которые применяются перорально, ривастигмин путь введения имеет еще и трансдермальный (в виде трансдермального пластыря) [25]. Также он не метаболизируется в печени, что обеспечивает его назначение пациентам с почечной или печеночной недостаточностью. Показан для лечения легкой, умеренной и тяжелой стадий болезни Альцгеймера [19].

Нежелательные эффекты ривастигмина: тошнота, рвота, диарея, потеря веса, боль в животе, потеря аппетита. При передозировке наблюдается нерегулярное или учащенное дыхание, боль в груди и замедленное или замедленное сердцебиение [19]. Частота

сообщений летальных случаев при терапии ривастигмином является высокой при сравнении с донепезилом и галантамином (995, 95 и 126 соответственно) [21].

Данные препараты не являются единственными на фармацевтическом рынке, кроме них существует ещё один официально одобренный клиническими рекомендациями препарат для лечения болезни Альцгеймера

Мемантин как антагонист рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR)

Как отмечалось ранее, в головном мозге огромное множество нейротрансмиттеров, но одним из них является глутамат главным медиатором в неокортексе и гиппокампе. При поступлении потенциала действия на пресинаптическую мембрану в синаптическую щель выделяется глутамин, который будет связываться с NMDA-рецептором на постсинаптической мембране, что приведет к активации катионных каналов и поступлению в них ионов кальция. Но если происходит нарушение обратного захвата глиальными клетками глутамата, то происходит хроническая деполяризация постсинаптического нейрона из-за постоянного действия на NMDA-рецепторы, а это в свою очередь ведет к постоянному поступлению ионов кальция в клетку. Появляется явление эксайтоксичности, из-за которого метаболизм в нейроне нарушается, начинаются процессы нейродегенерации, что приводит или к некрозу, или к апоптозу. Эти нарушения приводят к ухудшению памяти и обучения. Их устранением является назначение Мемантина – неконкурентный низкоаффинный потенциал-зависимый антагонист NMDA-рецепторов, который блокирует их, когда нейрон находится в покое, но при появлении потенциала действия – удаляется из канала, что позволяет провести передачу нервного импульса Мемантин обладает также и нейропротекторным действием. Он

уменьшает гиперфосфорилирование тау-белка, а также защищает холинэргические нейроны от токсического действия β -амилоида.

Было выявлено положительное влияние на поведение, внимание, память, зрительно-пространственную функции, речь особенно у тех людей, которые набирали менее 20 баллов по шкале MMSE, и у пациентов с явлениями ажитации, возбуждений и галлюцинаций. Связано это с тем, что мемантин является ещё селективным антагонистом серотонинергического рецептора 3-го подтипа, то есть он может косвенно повышать уровень дофамина, ацетилхолина, норадреналина, гистамина, что приводит к повышению когнитивных способностей и опосредует антидепрессивный эффект.

Из положительного в мемантине можно выделить его относительную безопасность применения и хорошую переносимость. Является одним из немногих препаратов, назначаемых при тяжелой стадии болезни Альцгеймера. Его часто используют при непереносимости ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Из наиболее частых жалоб при применении мемантина выделяются головокружение, спутанность сознания, чувство усталости, сонливость, галлюцинации.

В исследовании Reisberg и соавт. (2003) отмечается, что по окончании 6 месяца исследования лечения болезни Альцгеймера с помощью мемантина в специализированное учреждение по уходу был помещен только 1 пациент, когда в группе плацебо, таких пациентов было в 5 раз больше. Эффект, который был достигнут в это полугодие сохранялся в течение последующего времени, что говорит о достаточно длительном клиническом эффекте мемантина [2, 3, 6, 15, 24].

Мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы действуют на разные звенья патогенеза болезни Альцгеймера, что открывает возможность комбинированного лечения [15]. Особенно себя

зарекомендовал вариант комбинированной терапии донепезилом и мемантином. На стадиях умеренной и тяжелой терапии данные препараты проявляли больший фармакологический эффект, чем монотерапия донепезила в отношении как когнитивных функций, так и функциональной самостоятельности, и эмоционально-поведенческим симптомам. При легкой стадии болезни Альцгеймера комбинированный вариант терапии и монотерапия донепезила имели сопоставимый эффект [20]. Также комплайнс пациента будет хорошим, так как ему надо будет принимать только один препарат, вместо двух.

Хотя данные препараты официально и одобрены для лечения болезни Альцгеймера, это не отменяет того факта, что такая терапия является симптоматической, а значит, она не борется с основными звеньями патогенеза, которыми является бета-амилоид и гиперфосфорилированный тау-белок, и просто отсрочивает наступление деменции. Поэтому сейчас активно ведутся разработки новых лекарственных средств, основной целью которых является предотвращение гибели нейронов и развития болезни Альцгеймера.

Инновационные методы лечения Анти-амилоид

Следует напомнить, что основным звеном патогенеза болезни Альцгеймера является формирование амилоидных бляшек и гиперфосфорилированного тау-белка. Из этого следует логичное утверждение, что терапия с помощью новых лекарственных средств, направленных на борьбу с бета-амилоидом и гиперфосфорилированным тау-белком, будет уже не симптоматической, а патогенетической. Существуют различные пути влияния на данный патологический процесс:

- Снижение продукции β -амилоида (ингибирование γ -секретазы и β -секретазы, усиление α -секретазы)
- Ингибирование образования волокон из β -амилоида

- Иммунизация против β -амилоида [12, 35].

Снижение продукции β -амилоида

В мембране нейронов находится белок предшественник амилоида (APP). По истечению срока функционирования он подвергается расщеплению α -секретазой на α -APP и на пептид, состоящий из 83 аминокислот. Второй компонент расщепляет γ -секретаза на два растворимых белка. Данный процесс носит название неамилоидогенного пути, но при болезни Альцгеймера в работу включается β -секретаза, которая на фоне конкурентного ингибирования физиологической α -секретазы расщепляет APP на β -APP и пептид, состоящий из 91 аминокислоты. Последний расщепляется γ -секретазой на амилоидогенные пептиды [4, 9].

Ингибирование β -секретазы является одним из перспективных направлений при лечении болезни Альцгеймера, но, к сожалению, еще ни одно лекарственное средство не смогло пройти все фазы клинических испытаний и не получило регистрационное удостоверение. Ланабестат, верубестат, бапинеzumаб и другие не смогли достичь своих конечных точек, так как не доказали свою эффективность [9, 16].

Ингибирование γ -секретазы сопровождается трудностями, так как γ -секретаза не только участвует в формировании β -амилоида, но и в расщеплении различных трансмембранных белков. Одним из последних является рецептор Notch 1, который нужен для нормальной клеточной дифференцировки и коммуникации. При попытке ингибирования этого рецептора появятся нежелательные эффекты со стороны печени и селезенки. Поэтому такие препараты как семагестат, авагестат и таренфлурбил показали свою низкую эффективность и выраженные неблагоприятные эффекты [4, 9, 35].

Усиление α -секретазы позволяет расщеплять APP по неамилоидогенному механизму, что уменьшает количество

образовавшегося β -амилоида. О пути активации этого фермента известно мало, но предполагается, что стимуляция возможно путем фосфатидилинозитол-3-киназы. Разработка терапевтического средства, нацеленного на этот путь, может стать новым способом лечения болезни Альцгеймера [12].

Ингибирование образование волокон из β -амилоида

Для этой цели используются специальные ингибиторы агрегации, непосредственно связывающиеся с β -амилоидом, не позволяя ему образовывать волокна [35]. Трамипросат препятствует связыванию гликозаминогликанов с β -амилоидом, предотвращая его агрегацию. Однако, во время III фазы испытаний данный препарат не дал многообещающих результатов [9]. Аналогичный результат показал и сциллоинозитол, который уже во II фазе не давал доказательств, подтверждающих его клиническую пользу, и продемонстрировал высокую токсичность [35].

Иммунизация против β -амилоида

На данный момент используются два способа: активная и пассивная иммунизации.

Активная иммунизация лабораторных мышей показывала отличные результаты, но при проведении клинических исследований с человеком были выявлены нежелательные эффекты в виде подострого менингоэнцефалита, который развился у 6% испытуемых, и низкого уровня образования антител у испытуемых (только у 20% выработались антитела). Поэтому сейчас исследуется метод пассивной иммунизации, сосредоточенный на моноклональных антителах и введении иммуноглобулинов. На данный момент разработаны следующие лекарственные средства: бapинезумаб, соланезумаб, адуканумаб.

Бепинезумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело и является одним из первых препаратов этой тройки, но

эффективность его применения в течение 72 недель оказалась низкой. Также выявлялся нежелательный эффект в виде микрогеморрагии (4-11% пациентов).

Соланезумаб – это еще одно антиамилоидное моноклональное антитело. В течение III фазы клинических испытаний выявлено значительное снижение когнитивных способностей и потери функциональности.

Адуканумаб содержит антитела к β -амилоиду, тем самым уменьшая его количество.

Клиническая эффективность недостаточно превышает эффект плацебо [4, 8, 9, 16]

Анти-тау

Фосфорилированный тау-белок (ptau) является одной из причин формирования болезни Альцгеймера и формируется он благодаря киназам гликогенсинтазы 3. Ведутся разработки ингибиторов киназы, одним из которых является хлорид лития, который пока в настоящее время не оправдал себя в клинических исследованиях [32, 35].

Другим способом борьбы с ptau являются вакцины, которые показали свою безопасность и эффективность в экспериментах на животных. Вакцина AADvac1 хорошо продемонстрировала в I и II фазах клинического исследования в плане и эффективности, и безопасности. Из побочных эффектов пациентов беспокоили незначительные реакции в месте инъекции, что проявлялось у 53% участников, а снижение когнитивных способностей было замедленно по сравнению с группой плацебо [27].

Нейровоспаление

Сейчас выяснено, что для болезни Альцгеймера характерно хроническое воспаление тканей головного мозга, путем выделения 2 фенотипом микроглии большое количество провоспалительных цитокинов, такие как IL-1 β , IL-6 и IL-18, TNF- α , IFN- γ и другие. В норме цитокины обеспечивают нейтрализацию и выведения токсичных агентов, затем включается 1 фенотип микроглии, который выделяет

противовоспалительные интерлейкины (IL-4, IL-10 и IL-1) и фактор роста нервов (NGF), которые прекращают действие врожденного иммунитета и способствуют восстановлению синаптической функции. Но при патологии 2 фенотип микроглии не может вернуться в инактивированное состояние, что и приводит к нейровоспалению. В роли постоянного триггера для микроглии может являться накопление бета-амилоида, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов [18, 28]. Отсюда следует, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов активации комплемента и других противовоспалительных средств может благоприятно отразиться на течении болезни Альцгеймера, при условии, если они будут приниматься своевременно и долгосрочно [35].

В настоящий момент рассматривается использование в терапии болезни Альцгеймера ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF- α) таких как адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и других. Основной проблемой при их разработке является слабая проницаемость через ГЭБ, что является их главным недостатком [35]

Несколько молекул были выделены из растений и предложены для снижения когнитивных нарушений и нейровоспаления. Такие молекулы получили название нутрицевтики, и к ним относятся полифенольные соединения, одним из которых является куркумин, обладающий хорошим противовоспалительным эффектом. Однако о его масштабном использовании говорить пока рано, так как еще не доказана его эффективность в клинических исследованиях. Использование другого нутрицевтика - ресвератрола дало обнадеживающие результаты. Было обнаружено, что при пероральном введении (до 1 г/два раза в день перорально в течение 52 недель 119 пациентам с диагнозом болезнь Альцгеймера легкой и средней степени тяжести) происходит снижение бета-

амилоида и маркеров воспаления в ликворе и плазме, а также происходит уменьшение снижения когнитивных нарушений. Такие свойства препарата делает его хорошим кандидатом на роль препарата для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера [28].

Индукторы белков теплового шока: Важным звеном патогенеза болезни Альцгеймера является мисфолдинг (неправильное сворачивание) и агрегация белков. Данные процессы способствуют формированию β -амилоида, но им сопротивляются ряд биомолекул, включающие в свой состав группу белков, которые называются шапероны [1]. Шапероны играют важнейшую роль в клетках, опосредуя сворачивание белка, передачу сигналов, шаперонирование и защиту клеток. Шапероны локализуются как внутри клеток, так и снаружи, благодаря чему являются важными участниками других клеточных механизмов, таких как транслокация белка, его деградация, дифференцировка клеток и передача сигналов. Данные молекулярные шапероны хоть и входят в семейство белков теплового шока (HSP), но не все они входят в эту классификацию [13]. Особое внимание уделяется семейству HSP70 и sHSPs. Первый способен ингибировать агрегацию амилоидного белка в цитоплазме, изолировать олигомеры и зрелые тау-фибриллы, тем самым устраняя их способность повреждать мембраны и препятствуя дальнейшему распространению тау-патологии среди других клеток. Второй же способен еще и уменьшать токсическое воздействие бета-амилоида. Входящий в это семейство шапероны Hsp22 могут образовывать большие нетоксичные белковые комплексы из мелких токсичных олигомеров. Еще вместе с Hsp27 они способны связываться с амилоидными бляшками, останавливая их интоксикацию и фибриллизацию [1]. Данные свойства позволяют предположить возможность использования шаперонов в качестве терапии болезни Альцгеймера с

помощью лекарственных средств, нацеленных на них. Например, противоопухолевый препарат MKT-077 может ингибировать АТФ-связывающий сайт HSP70, что позволяет снижать уровень тау в клетке. Данное соединение токсично и плохо проникает в мозг через ГЭБ, поэтому использование препарата было остановлено, но разработанные на его основе YM-01 и JG-98 обладают куда лучшими характеристиками по сравнению со своим предшественником, что показывает перспективность данного направления терапии [34].

Заключение

Таким образом, проблема болезни Альцгеймера как неизлечимого нейродегенеративного заболевания остаётся актуальной и на сегодняшний момент эффективно и доказанно устраняющих эту патологию лекарственных средств – нет. Причина этому – не до конца выясненный этиопатогенез этого заболевания из-за чего невозможно назначить этиологическое и патогенетическое лечение. Препараты ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, донепезил и галантамин) и один блокатор NMDA-рецепторов (мемантин) хоть и оказывают терапевтическое действие в виде замедления снижения когнитивных способностей пациентов, но данное лечение является симптоматическим лечением и лишь отсрочивает неизбежное ухудшение состояния больного, тем более у этих лекарственных средств имеются нежелательные эффекты в виде проблем с желудочно-кишечным трактом, воздействием на сердечную деятельность (это больше относится к ингибиторам ацетилхолинэстеразы) и влиянием на нервную систему.

Инновационные методы лечения могут не просто замедлять прогрессирование симптомов болезни Альцгеймера, но и влиять на патогенез данного заболевания. Но пока данные показывают, что большинство лекарственных средств не проходят все стадии клинических испытаний из-за

выявлений нежелательных эффектов или недоказанной эффективности. При этом все равно ведется разработка новых лекарственных средств, которые подают достаточно хорошие надежды. При этом

продолжающиеся исследование в этой области фармакотерапии, особенно в части генной инженерии и иммунизации, позволяют надеяться на решение обозначенной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belan D.V., Ekimova I.V. Belki teplovogo shoka pri konformacionnyh boleznyah mozga. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2019; 105(12): 1465-1485. Russian (Белан Д.В., Екимова И.В. Белки теплового шока при конформационных болезнях мозга. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2019; 105(12): 1465-1485).
2. Bykov, Ju. V. Obzor jeffektivnosti i bezopasnosti primeneniya memantina v klinicheskoy praktike: fokus na nejrodegenerativnyh zabolevaniyah. Psihiatrija i psihofarmakoterapija 2021; 23(2): 17-28. Russian (Быков, Ю. В. Обзор эффективности и безопасности применения мемантина в клинической практике: фокус на нейродегенеративных заболеваниях. Психиатрия и психофармакотерапия 2021; 23(2): 17-28).
3. Koberskaja N.N. Korrekciya nejropsihicheskikh narushenij pri bolezni Al'cgejmara. Nevrologija, nejropsihologija, psihosomatika 2022; 3. Russian (Коберская Н.Н. Коррекция нейропсихических нарушений при болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихология, психосоматика 2022; 3).
4. Litvinenko I.V., Emelin A.Ju., Lobzin V.Ju. et al. Amiloidnaja gipoteza bolezni Al'cgejmara: proshloe i nastojashhee, nadezhdy i razocharovaniya. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika 2019; 3. Russian (Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и соавт. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2019; 3).
5. Mezhekova D.Ju. Teorii patogeneza bolezni Al'cgejmara. Universum: medicina i farmakologija 2022; 7: 90. Russian (Межекова Д.Ю. Теории патогенеза болезни Альцгеймера. Universum: медицина и фармакология 2022; 7: 90).
6. Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Tkacheva O.N., et al. Bezopasnost' primeneniya ingibitorov holinjesterazy i antagonistov NMDA-receptorov dlja lechenija pacientov s demenciej. Bezopasnost' i risk farmakoterapii 2019; 4. Russian (Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Ткачева О.Н. и соавт. Безопасность применения ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов для лечения пациентов с деменцией. Безопасность и риск фармакотерапии 2019; 4).
7. Vorob'ev S. V. Novye predstavleniya ob jetiopatogeneze pozdnyh sporadicheskikh form bolezni Al'cgejmara. Izvestija Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii 2021; 40(4): 12-15. Russian (Воробьев С. В. Новые представления об этиопатогенезе поздних спорадических форм болезни Альцгеймера. Известия Российской военно-медицинской академии 2021; 40(4): 12-15).
8. Zuev V.A., Djatlova A.S., Lin'kova N.S. et al. Perspektivy farmakoterapii bolezni Al'cgejmara. Uspehi fiziologicheskikh nauk 2018; 49(4): 45-58. Russian (Зуев В.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С. и соавт. Перспективы фармакотерапии болезни Альцгеймера. Успехи физиологических наук 2018; 49(4): 45-58).
9. Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. Mol Biol Rep 2021; 48(7): 5629-5645. doi: 10.1007/s11033-021-06512-9.
10. Bekdash RA. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci 2021; 22(3): 1273. doi: 10.3390/ijms22031273.
11. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6(6): CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.
12. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules 2020; 25(24): 5789. doi: 10.3390/molecules25245789.
13. Campanella C, Pace A, Caruso Bavisotto C. et al. Heat Shock Proteins in Alzheimer's Disease: Role and Targeting. Int J Mol Sci 2018; 19(9): 2603. doi: 10.3390/ijms19092603.
14. Clifford R. Jack, Jr. Advances in Alzheimer's disease research over the past two decades. The Lancet Neurology 2022; 21(10): 866-869. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00298-8.
15. Conway ME. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. Biogerontology 2020; 21(3): 257-274. doi: 10.1007/s10522-020-09860-4.
16. Egan MF, Kost J, Tariot PN. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2013; 378(18): 1691-1703. doi: 10.1056/NEJMoa1706441.
17. Fahnestock M, Shekari A. ProNGF and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. Front Neurosci 2019; 13: 129. doi: 10.3389/fnins.2019.00129.

18. Garbuz DG, Zatsepina OG, Evgen'ev MB. Beta Amyloid, Tau Protein, and Neuroinflammation: An Attempt to Integrate Different Hypotheses of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Mol Biol (Mosk)* 2021;55(5):734-747. doi: 10.31857/S0026898421050049.
19. Grossberg GT, Tong G, Burke AD. et al. Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2019;67(4):1157-1171. doi: 10.3233/JAD-180903.
20. 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;10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831.
21. Jiang S, Zhao Y, Zhang T. et al. Galantamine inhibits β -amyloid-induced cytostatic autophagy in PC12 cells through decreasing ROS production. *Cell Prolif* 2018;51(3):e12427. doi: 10.1111/cpr.12427.
22. Liu PP, Xie Y, Meng XY. et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct Target Ther* 2019;4:29. doi: 10.1038/s41392-019-0063-8.
23. Madav Y, Wairkar S, Prabhakar B. Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2019;146:171-184. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.004.
24. Marotta G, Basagni F, Rosini M. et al. Memantine Derivatives as Multitarget Agents in Alzheimer's Disease. *Molecules* 2020;25(17):4005. doi: 10.3390/molecules25174005.
25. Marucci G, Buccioni M, Ben DD et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2021;190:108352. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108352.
26. Ossenkoppele R., Kant R., Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *The Lancet Neurology* 2022;21(8):726-734. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00168-5
27. Plotkin SS, Cashman NR. Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2020;144:105010. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105010.
28. Sánchez-Sarasúa S, Fernández-Pérez I, Espinosa-Fernández V. et al. Can We Treat Neuroinflammation in Alzheimer's Disease? *Int J Mol Sci* 2020;21(22):8751. doi: 10.3390/ijms21228751.
29. Selkoe D. β -secretase inhibitors for Alzheimer's disease: heading in the wrong direction? *Lancet Neurology* 2019;18(7):624-626. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30202-9.
30. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep* 2019;20(2):1479-1487. doi: 10.3892/mmr.2019.10374.
31. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp. MJ et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271(13):992-8.
32. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1.
33. World health Organization. Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Дата последнего обновления October 30 2022. Дата последнего доступа: October 30 2022.
34. Xu H, Garcia-Ptacek S, Jönsson L. et al. Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality. *Neurology* 2021;96(17):e2220-e2230. doi: 10.1212/WNL.00000000000011832.
35. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis* 2020;12:1179573520907397. doi: 10.1177/1179573520907397.