

Ковальков А.В.,

студент

5 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Россия, г. Москва

Морозова В.Н.,

студент

5 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Россия, г. Москва

ЭВОЛЮЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

***Аннотация:** Болезнь Альцгеймера (БА) сегодня является наиболее распространенной формой деменции у пожилых людей. В последние несколько десятилетий возникла острая необходимость в разработке лечения, которое могло бы устранить основные причины БА и тем самым замедлить ее прогрессирование у уязвимых лиц. В данном обзоре рассматриваются современные стратегии лечения, обобщаются клинические особенности и фармакологические свойства существующих препаратов.*

***Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, ингибиторы холинэстеразы, антагонисты глутамата, улучшение когнитивных функций.*

***Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is now the most common form of dementia in the elderly population. Since the last several decades, there has been a great need for the development of a treatment that might cure the underlying causes of AD and thereby slow its progression in vulnerable individuals. This review discusses current*

treatment strategies, summarizing the clinical features and pharmacological properties of the existing medications.

Keywords: *Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, glutamate antagonists, cognitive improvement.*

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – это дегенеративное и необратимое заболевание головного мозга, которое влияет на память, познавательные способности и в конечном итоге на способность выполнять даже самые простые задачи.

Повреждения первоначально возникают в гиппокампе и энторинальной коре – участках мозга, которые необходимы для формирования воспоминаний. По мере гибели нейронов повреждаются и другие участки мозга, а на последних стадиях БА происходит резкое уменьшение мозговой ткани. Хотя на вероятность развития БА влияют многие факторы, такие как генетика и образ жизни, наиболее значимым является возраст: до 65 лет заболевание встречается редко, а в последующие десятилетия вероятность развития возрастает и к 85 годам составляет 24-33% [1]. За последние три десятилетия человечество узнало много нового о биологических основах заболевания. Несмотря на эти достижения, лицензировано всего несколько лекарств от БА, которые лишь купируют симптомы заболевания, но не останавливают прогрессирующую нейродегенерацию. Неспособность разработать препараты, которые могли бы вылечить причины этого заболевания, объясняется недостаточным знанием патогенеза этого заболевания.

Цель данного обзора – собрать и оценить самую последнюю информацию о перспективных препаратах для лечения БА, которые уже созданы или находятся в стадии исследования. Благодаря методичному изложению данных, этот обзор поможет читателям понять достигнутый на

сегодняшний день прогресс и потенциал терапевтических подходов в ближайшем будущем.

Лечение болезни Альцгеймера

Все доступные в настоящее время методы лечения действуют путем модуляции количества определенных нейротрансмиттеров в мозге, в первую очередь ацетилхолина (АХ) и глутамата.

1. Ацетилхолин и ацетилхолинэстераза

Ухудшение когнитивных функций при БА связано с дефицитом АХ в мозге. Было установлено, что ингибирование распада АХ путем блокирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) помогает уменьшить прогрессирование когнитивного дефицита, однако это лечение малоэффективно [2].

В настоящее время донепезил, ривастигмин и галантамин (рис. 1) являются единственными ингибиторами АХЭ, одобренными американским Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для лечения БА. Помимо центральной нервной системы, АХ присутствует в парасимпатической нервной системе (ПНС). Бутирилхолинэстераза (БХЭ), присутствующая преимущественно на периферии, также гидролизует АХ [3].

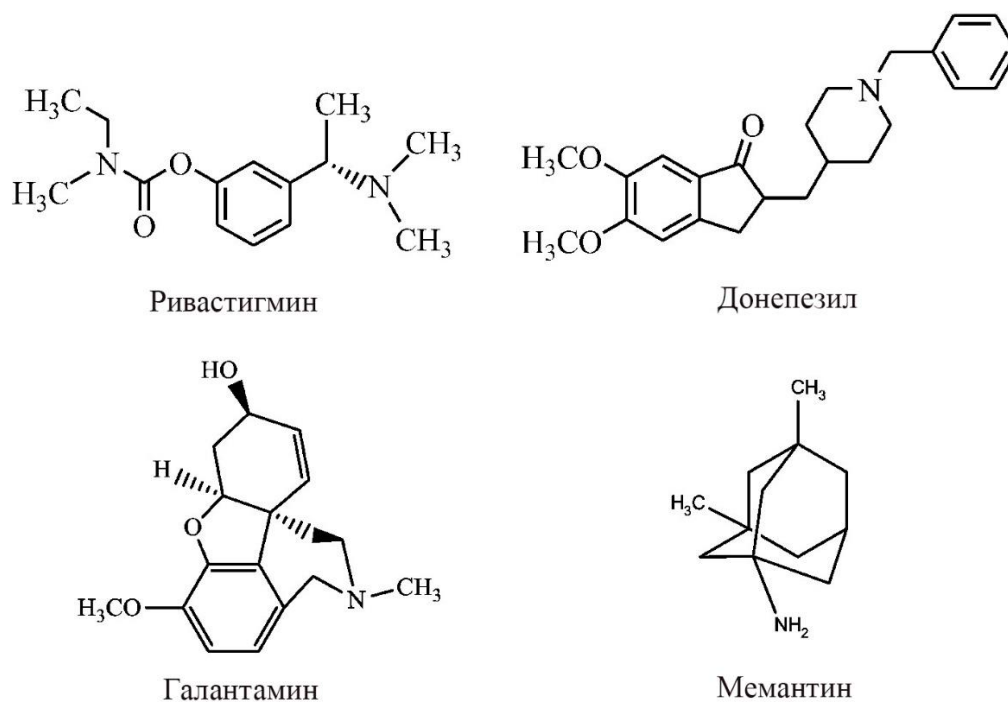


Рисунок 1. Основные препараты и их химическая структура, одобренные для лечения болезни Альцгеймера.

2. Участки фермента АХЭ

АХЭ имеет активный сайт, представленный каталитической триадой (обычно встречающейся в ферментах гидролаз), которая отвечает за гидролиз сложноэфирной связи. Каталитическую триаду образуют три аминокислотных остатка: Ser203, His447 и Glu334.

Активный сайт ацетилхолинэстеразы взаимодействует с ацетилхолином на двух участках – каталитическом анионном сайте (КАС) и периферическом анионном сайте (ПАС). На входе в ароматический карман белка находится периферический анионный участок, который, взаимодействуя с бета-амилоидным пептидом, приводит к ускорению агрегации амилоидных бляшек. Каталитический анионный участок отвечает за правильную ориентацию и стабилизацию триметиламмониевой группы ацетилхолина.

Ингибиторы АХЭ, применяемые при БА, должны быть направлены на ПАС. По данным некоторых исследований молекулярного анализа, донепезил связывается одновременно с ПАС и КАС; галантамин связывается только с КАС [4].

В синтезе АХ из холина в качестве катализатора выступает холинацетилтрансфераза (ХАТ), а в качестве субстрата – ацетил-КоА. Редукция холинергической системы при БА является одним из наиболее заметных биохимических процессов, при этом снижается активность АХЭ и ХАТ, а также уменьшается уровень ацетилхолина.

3. Реакция на лечение ингибиторами АХЭ

Назначение ингибиторов АХЭ приводит к тому, что симптомы болезни у пациента регрессируют до состояния, которое было как минимум 6-12 месяцами ранее. В качестве общепринятых мер оценки лечения используются скрининговые инструменты – это Краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE) и Монреальская когнитивная шкала (англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Улучшение оценки на 2 или 3 балла по MMSE и MoCA происходит при успешном проведении лечения.

Препараты ингибиторы ацетилхолинэстеразы

1. Донепезил

Донепезил – второй по продолжительности действия ингибитор АХЭ, он появился на рынке в 1996 году. Эффективность препарата была сначала проверена на людях с легкой и умеренной деменцией, а затем на людях с тяжелой деменцией. По результатам исследований донепезил оказался единственным ингибитором, который был лицензирован для применения на всех стадиях БА. Донепезил положительно влияет на такие симптомы, как галлюцинации, плохая концентрация внимания и вялость.

Донепезил является производным инданон-бензилпиперидина с селективной, обратимой активностью в отношении АХЭ в ЦНС и других тканях. Донепезил примерно в 500-1000 раз более селективен в отношении АХЭ, чем БХЭ. Это соединение медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта и имеет период полувыведения 50-70 часов у молодых (>100 часов у пожилых людей). После всасывания и метаболизма в печени

соединение на 93% связывается с белками плазмы. Более поздние исследования показывают, что донепезил в 40-500 раз мощнее галантамина в ингибировании АХЭ. Выведение галантамина из мозга происходит быстрее, чем донепезила.

После приема препарат достигает максимальной концентрации в плазме крови через 3-4 ч, причем время приема и наличие или отсутствие пищи не влияют на всасывание. Благодаря своей химической структуры, он легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и имеет период полувыведения 70 ч. После перорального приема он подвергается пресистемной элиминации и выводится с высоким процентом без изменений. Совместное назначение с ингибиторами СYP3A4 и СYP2D6 снижает скорость метаболизма донепезила.

Прием доз ≥ 10 мг приводит к побочным эффектам, наблюдающимся у 70% пациентов, таким как мышечные судороги, головная боль, головокружение рвота и диарея. Донепезил обладает ваготоническим действием и повышает риск развития брадикардии и блокады сердца как у пациентов без заболеваний сердца, так и у пациентов с ними [5].

Прием донепезила утром может уменьшить ночные кошмары, вызванные стимуляцией зрительной коры головного мозга. Еще один побочный эффект вызван повышенной секрецией желудочного сока, характерной для ингибиторов АХЭ, поэтому за пациентами, с риском язвообразования, следует внимательно наблюдать. Пациенты с астмой или другими заболеваниями легких должны находиться под тщательным контролем, поскольку холинергическая активация может привести к бронхообструкции.

Донепезил выпускается в нескольких лекарственных формах, в виде таблеток и растворов. Начальная доза составляет 5 мг, а через 4 недели она может быть увеличена до 10 мг.

2. Ривастигмин

Для определения полезных эффектов ривастигмина были проведены обширные доклинические исследования, которые показали, что ривастигмин улучшает память в краткосрочной перспективе [6]. Благодаря минимальному связыванию с белками плазмы крови, потенциал взаимодействия с другими препаратами минимален, что является важной характеристикой, так как пожилые люди одновременно принимают много других лекарств.

Он обладает преимущественной избирательностью в отношении гиппокампа и коры головного мозга – областей мозга, где холинергическая недостаточность наиболее выражена при БА. Благодаря ингибированию как АХЭ, так и БХЭ, которые разрушают ацетилхолин в мозге человека, эффект препарата сильнее.

При использовании пластырей с ривастигмином достигается постоянный уровень препарата в крови, а высвобождение происходит постепенно в течение более чем 24 ч. Система трансдермального введения (ТДС) позволяет пациентам переносить более высокие/более эффективные дозы ривастигмина по сравнению с пероральным приемом [7]. Применение трансдермального пластыря один раз в день дает такие преимущества, как простота применения, улучшение приверженности лечению и уменьшение полипрагмазии у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Ривастигмин – производное карбамата, структурно родственное физостигмину. Обычная доза составляет 3 мг, при пероральном введении его биодоступность составляет 36%, а максимальная концентрация в плазме достигается через 1 ч после приема. При приеме с пищей всасывание задерживается, время достижения максимальных концентраций в плазме увеличивается на 90 мин, период полувыведения увеличивается почти до 10 ч.

Терапия ривастигмином вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея и боли в животе. Эти побочные эффекты можно уменьшить, если принимать лекарство в двух дозах одновременно с едой. Ривастигмин вызывает тошноту и рвоту,

непосредственно стимулируя мускариновые рецепторы. У пластырей меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, но они могут вызывать эритему, отек или дерматит в месте применения, чего можно избежать, применяя пластыри на других участках тела.

Некоторые заболевания, такие как язва желудка, обструкция мочевыводящих путей, бронхообструкция при астме и другие легочные заболевания, могут усугубляться ингибиторами АХЭ. Также учащаются запоры, гастриты и недержание мочи.

Лечение ривастигнином следует начинать с 1,5 мг дважды в день. Ривастигмин – единственный препарат, который доступен в виде трансдермального пластыря на 24 часа в дозах 4,6, 9,5 и 13,3 мг.

3. Галантамин

Галантамин обладает более высокой селективностью в отношении АХЭ по сравнению с БХЭ. Ингибирование является обратимым и конкурентным. Помимо действия на АХЭ, он также действует путем аллостерической регуляции никотиновых рецепторов. Действие на никотиновые рецепторы модулирует высвобождение глутамата, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты с благоприятным эффектом на симптомы деменции, что является преимуществом перед веществами, действующими только на АХЭ.

Галантамин оказался самым эффективным препаратом в уменьшении симптомов тревоги и галлюцинаций. Он используется в дозах от 8 до 32 миллиграммов. Биодоступность составляет около 100%, а максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 ч. При приеме во время еды всасывание замедляется, а препараты, изменяющие CYP2D6 и CYP3A4, влияют на фармакокинетику вещества. После 3 месяцев лечения 16-24 мг/день уровень 70 нг/мл в спинномозговой жидкости остается стабильным.

Препарат следует принимать с осторожностью лицам с сердечными заболеваниями из-за его механизма действия, который может удлинять интервал QT и вызывать аритмии. Большинство таких побочных эффектов

развиваются в начале терапии и постепенно исчезают. Галантамин имеет больше побочных эффектов, чем донепезил, но меньше, чем ривастигмин, согласно исследованию, оценивающему побочные эффекты нескольких ингибиторов ацетилхолинэстеразы, используемых для лечения БА [8]. Оптимальная суточная доза варьируется от 16 до 24 мг, при благоприятном воздействии.

Антагонисты глутамата

Мемантин

В Европе мемантин, антагонист глутамата, был одобрен к применению в 2003 году. Глутамат – это нейромедиатор, который действует как частичный агонист на N-метил-D-аспарататные (NMDA) глутаматные рецепторы. Для достижения лучших результатов в лечении мемантин используется вместе с ингибиторами холинэстеразы.

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA рецепторов. Также мемантин является агонистом дофамина и повышает дофаминергическую передачу. В когнитивном плане мемантин в первую очередь повышает внимание и эпизодическую память (при улучшении внимания улучшается общая память). Сочетание мемантина с ингибиторами холинэстеразы, которые действуют на разные нейромедиаторные системы, имеет различные преимущества. Обычно пациенты начинают терапию с ингибитора холинэстеразы, а затем к терапии добавляют мемантин после того, как болезнь прогрессирует до умеренного состояния. У людей с умеренно-тяжелой БА, не переносящих ингибиторы АХЭ, в качестве альтернативного лечения может использоваться монотерапия мемантином.

После приема внутрь мемантин практически полностью всасывается, а пища не влияет на усвоение. Через 3-7 ч достигаются пиковые концентрации препарата. Стабильные уровни наступают примерно на 11-й день, при этом C_{max} в плазме крови увеличивается примерно в три-четыре раза по сравнению с C_{max} после однократного приема. Препарат выводится с мочой. Примерно

48% мемантина выводится с мочой в неизменном виде. Наиболее распространенными побочными эффектами являются головокружение и головная боль. Желудочно-кишечные побочные эффекты включают запор и рвоту. Также могут наблюдаться спутанность сознания, галлюцинации и бессонница. Мемантин назначается в виде таблеток или в виде раствора по 5 мг один раз в день в качестве начальной дозы. Дозу увеличивают с 5 мг в неделю до 20 мг один раз в день, при этом между каждым титрованием дозы рекомендуемый промежуток составляет не менее 1 недели.

Последние достижения в разработке лекарственных препаратов

Иммунотерапия привлекла значительное внимание в последние годы. Она исследуется как способ потенциального лечения БА. Существует два типа подходов к иммунотерапии в лечении БА: активная иммунотерапия и пассивная иммунотерапия. Пассивная иммунотерапия использует моноклональные антитела (МАТ) – белки, созданные для нейтрализации определенных молекул-мишеней. Был создан ряд МАТ, нацеленных на бета-амилоид (Аβ), которые в настоящее время проходят клинические исследования. Активная иммунотерапия сосредоточена на использовании вакцин. Вакцины предназначены для повышения выработки анти-Аβ антител, которые могут помочь в удалении Аβ из мозга и предотвращении образования бляшек Аβ.

1. Исследование молекулярных и клеточных путей в лечении болезни Альцгеймера

Ингибиторы АХЭ были созданы на основе того факта, что холинергические пути нарушены при БА и других нейродегенеративных заболеваниях. В связи с тем, что холинергическая гипотеза (которая послужила основой для многочисленных подходов к разработке лекарств) не дает исчерпывающего объяснения сложной патофизиологии БА, эта теория не позволяет создать лекарство, модифицирующее болезнь. В свете неэффективности существующих методов лечения для изменения

прогрессирования БА были предприняты значительные усилия для выявления новых молекул, способных изменить течение болезни.

Хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе БА, сложны и до конца не изучены, считается, что в возникновении и развитии заболевания участвуют несколько сигнальных путей. Один из этих сигнальных путей описывает гипотеза амилоидного каскада [9]. Согласно этой гипотезе, накопление в мозге пептидов А β в значительной степени способствует развитию заболевания. В результате расщепления белка-предшественника амилоида (APP, amyloid precursor protein) ферментами, известными как бета- и гамма-секретазы, образуются пептиды А β . Когда эти пептиды слипаются, они могут образовывать амилоидные бляшки – отличительный признак БА и нейротоксический компонент заболевания. Несмотря на то, что многие исследования предполагают, что агрегация А β играет значительную роль в развитии БА, клинические испытания не подтвердили это утверждение, а некоторые даже показали, что терапия, направленная на амилоид, оказалась безуспешной в изменении течения симптоматической БА. Уменьшение количества амилоидных бляшек может быть достигнуто в основном за счет снижения продукции А β , предотвращения агрегации или увеличения клиренса А β . Иммуноterapia может достичь этого, стимулируя иммунную систему к выработке собственных антител или используя экзогенные антитела. Первым моноклональным антителом, одобренным FDA для лечения БА, является адуканумаб. Основная цель адуканумаба – снижение уровня А β путем преодоления гематоэнцефалического барьера и связывания с белками А β .

Однако современные исследования показывают, что в развитии заболевания могут участвовать и дополнительные факторы, такие как накопление тау-белка и воспаление. Поэтому сложность БА не может быть полностью объяснена гипотезой амилоидного каскада. Как уже упоминалось, один из механизмов развития БА, является гиперфосфорилирование тау-белка. Этот белок играет решающую роль в сборке микротрубочек нейронов.

Его основная функция как белка, ассоциированного с микротрубочками, заключается в стабилизации микротрубочек. Микротрубочки нейронов являются структурными компонентами, которые поддерживают форму клетки и способствуют транспортировке веществ внутри клетки. Когда тау-белок гиперфосфорилирован, он может создавать нейрофибриллярные клубки, которые нарушают способность нейронов нормально функционировать и ускоряют их разрушение, что приводит к развитию БА. Аномальное фосфорилирование тау-белка характерно для нескольких неврологических заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, фронтотемпоральную деменцию и хроническую травматическую энцефалопатию. Циклинзависимая киназа 5 (CDK5, cyclin-dependent kinase 5), киназа гликогенсинтазы 3 (GSK3, glycogen synthase kinase 3) и митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK, mitogen-activated protein kinase) – лишь некоторые из сигнальных путей, контролирующих фосфорилирование тау-белка. Развитие неврологических заболеваний и патология тау-белка были связаны с их дисрегуляцией, особенно CDK5. CDK5 наиболее распространена в мозге и играет главную роль в развитии и функционировании нейронов [10]. Один из подходов к воздействию на тау-белок заключается в предотвращении его накопления и гиперфосфорилирования. Другой подход заключается в том, чтобы способствовать удалению тау-белка из мозга или попытаться стабилизировать микротрубочки, которые тау-белок поддерживает. Многие современные попытки разработать лечение БА, направленное против тау-белка, связаны с иммунотерапией; этот подход все еще находится на ранних стадиях, и ни один препарат не достиг фазы III клинических испытаний.

Все больше данных свидетельствует о том, что воспаление играет определенную роль в возникновении и прогрессировании БА. Изменение баланса противовоспалительных и провоспалительных сигналов приводит к хроническому воспалению, которое может вызывать активацию микроглии, которая производит цитокины, хемокины и активные формы кислорода

(АФК). Эти молекулы вызывают повреждение нейронов, что приводит к развитию когнитивных симптомов. Нейровоспаление возникает под воздействием многочисленных повреждающих сигналов, таких как инфекция, олигомеры тау-белка, амилоидные пептиды и окислительные реагенты.

Значительные усилия в лечении БА были направлены на создание лигандов, направленных на несколько мишеней (MTDLs, multi-target-directed ligands) – мультитерапевтических препаратов. Эта стратегия основана на понимании того, что БА является комплексным и многомерным заболеванием, связанным с многочисленными независимыми, но переплетенными биологическими путями [11]. Препараты, направленные на все или несколько путей, участвующих в клиренсе А β , могут оказаться более эффективными. Другой потенциальной мишенью для этих препаратов может быть возникающее при БА воспаление.

2. Фаза I клинических исследований

В фазе I исследуются следующие препараты и вещества:

Дексмедетомидин (Precedex®), первоначально одобренный FDA в 1999 году, является селективным агонистом альфа-2-адренергических рецепторов. Первоначально он использовался для седации интубированных и механически вентилируемых пациентов в интенсивной терапии, а теперь назначается сублингвально при возбуждении, связанном с деменцией [12].

Эмтрицитабин относится к классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, назначаемых в качестве терапии ВИЧ. Препарат уменьшает один из видов возрастного клеточного воспаления, а ведь известно, что мозг людей с БА воспален.

Трегалоза улучшает познание, уменьшает отложение А β в гиппокампе, увеличивает маркеры аутофагии и уменьшает гибель нейронов в мозге. Трегалоза, невосстанавливающий дисахарид, действует как я мишень киназного комплекса рапамицина 1 (mTORC1) – независимый индуктор

аутофагии. Индукция аутофагии достигается с помощью лизосом, защищающих нейроны путем очистки белковых агрегатов [13].

3. Фаза II клинических исследований

Первая вакцина против А β , AN-1792, была протестирована в клиническом исследовании с активной иммунизацией. Однако оно было прекращено, поскольку у некоторых участников развился менингоэнцефалит из-за цитотоксических Т-клеток и аутоиммунного ответа. На фазе II клинических исследований в настоящее время разрабатывается другая вакцина, а именно АВvac40. Пептиды А β образуются в результате последовательного расщепления белка-предшественника амилоида, а также А β 40 и А β 42. Среди форм, секретируемых А β , А β 40 является преобладающим вариантом (90%). В случае варианта А β 42 гидрофобные олигомеры считаются наиболее нейротоксичными видами, склонными к агрегации. Предотвращение образования токсичных агрегатов, производимых А β 40, достигается с помощью анти-А β 40 антител. АВvac40 – первая активная вакцина, нацеленная на С-концевой участок пептида А β 40 [14].

Белок-предшественник амилоида подвергается последовательному расщеплению β -секретазой и γ -секретазой и дает начало β -амилоиду, ответственному за деменцию. С точки зрения снижения выработки А β , три важнейших фермента, которые перерабатывают APP, являются терапевтическими мишенями при разработке лекарств. Цель заключается в ингибировании β -/ γ -секретазы при одновременном повышении активности α -секретазы (рис. 2) [15]. APH-1105 исследуется как модулятор α -секретазы.

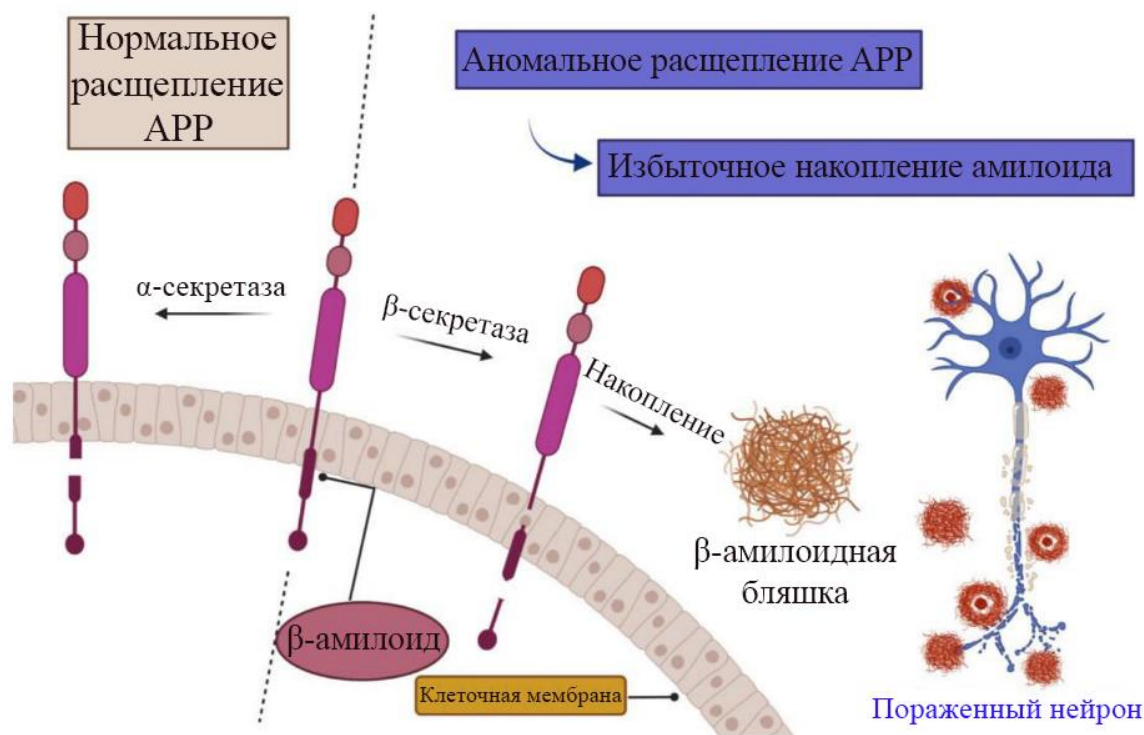


Рисунок 2. Расщепление APP.

АСI-35 – это липосомальная вакцина. Она состоит из синтетического пептидного антигена, соответствующего последовательности тау-белка человека (молекула, способная вызывать иммунный ответ). В доклиническом исследовании, проведенном на мыши с таупатией, была проверена эффективность АСИ-35, в результате чего был сделан вывод о том, что длительная вакцинация является безопасной и приводит к уменьшению таупатии. В 6-месячном клиническом исследовании 1b изучались низкая, средняя и высокая дозы АСИ-35 и плацебо у 24 человек с легкой и умеренной степенью БА. После введения начальных доз последовала повышенная доза, и пациенты наблюдались в течение следующих 6 месяцев. В конце исследования был сделан вывод, что АСИ-35 вызывает слабый иммунный ответ [16].

Симуфилам восстанавливает нормальную форму и функцию модифицированного белка филамина А (FLNA) в головном мозге. Нейродегенерация и нейровоспаление вызваны измененным FLNA в мозге,

что влияет на нормальную функцию нейронов. Когда белок не функционирует должным образом, развивается БА [17].

PU-AD – пероральный проникающий в мозг ингибитор молекулярного шаперона белка теплового шока 90 (HSP90). Гиперфосфорилированный тау-белок быстрее разрушается благодаря HSP90 [18].

4. Фаза III клинических исследований

Была изучена иммунотерапия, направленная на предотвращение агрегации А β , с двумя механизмами: активная и пассивная иммунизация. Адуканумаб, гантенерумаб, соланезумаб и леканемаб – некоторые из соединений, находящихся в фазе III клинических исследований [19].

Адуканумаб (Адухельм®) был одобрен в 2021 году по ускоренной процедуре. Это первый лицензированный препарат, модифицирующий болезнь. Он представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое связывается с агрегированными фибриллами А β и уменьшает бляшки А β в мозге пациентов в зависимости от дозы и времени. Клинические испытания Адухельма показали, что уменьшение этих бляшек замедляет прогрессирование деменции [19].

Кофе – напиток, обладающий психостимулирующим действием на центральную нервную систему благодаря кофеину. Фармакологические свойства кофеина позволяют использовать его в качестве симптоматического лечения БА. Основная цель исследования – оценить эффективность кофеина в терапии когнитивного снижения при БА на ранних и умеренных стадиях, при оценке по шкале MMSE от 16 до 24 баллов [20].

Пролекарство гомотаурина, ALZ801 или валилтрамипростат, преобразуется в 3-сульфопропаноиновую кислоту (3-SPA), которая обычно обнаруживается в мозге. Она действует путем ингибирования агрегации А β 42 и предотвращения образования амилоидных олигомеров. У пациентов, являющихся носителями двух копий аллеля аполипопротеина 4 (APOE4), ALZ801 обладает высокой эффективностью [21].

Изучение альтернативных методов лечения БА

В связи с ограничениями традиционных методов лечения возросла потребность в инновационных и эффективных подходах к лечению БА. В результате в последние годы альтернативные методы лечения привлекли к себе значительное внимание.

Так, некоторые пищевые добавки, такие как гинкго билоба, омега-3, витамин Е и куркумин, были исследованы в качестве БАДов для возможного лечения БА. Однако результаты этих исследований были противоречивыми и не продемонстрировали никаких преимуществ [22].

Антиоксиданты задерживают или смягчают клеточный окислительный стресс, обеспечивая ряд преимуществ в профилактике и терапии заболеваний. Они могут использоваться самостоятельно или вместе с другими препаратами в качестве адъювантной терапии.

Использование каннабиноидов в лечении БА – один из перспективных методов лечения, которому уделяется все больше внимания. Каннабиноиды, в частности дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК) и каннабидиол (КБД), в некоторых исследованиях связывались с возможностью лечения БА [23]. Существуют некоторые доказательства того, что ТГК и КБД могут обладать противовоспалительными и нейропротекторными свойствами, а также способны улучшать симптомы БА, включая чувство голода и сон. Эти данные пока предварительные, и для полного понимания терапевтического потенциала марихуаны в отношении БА необходимы дополнительные исследования. Важно также помнить, что эффективность и безопасность этих препаратов не были всесторонне изучены, поэтому их использование может быть опасным и иметь побочные эффекты.

Поскольку музыкальная терапия не требует применения каких-либо химических препаратов, этот метод может быть использован любым пациентом, страдающим БА. Музыка используется для помощи людям в удовлетворении их социальных, эмоциональных, когнитивных и физических

потребностей. Эта область расширяется и используется для оказания помощи людям с различными заболеваниями, включая БА.

К другим альтернативным методам лечения относятся ароматерапия, массаж и лечение домашними животными. Основными преимуществами этих методов являются снижение стресса и тревоги, улучшение сна и физического здоровья.

Выводы

Число людей, особенно пожилых, у которых диагностируется БА, постоянно растет. Старение является наиболее значимым фактором риска развития БА. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году число людей, страдающих БА, увеличится по меньшей мере на 14% из-за роста популяции людей старше 65 лет. Деменция стала глобальной проблемой, поскольку население планеты быстро стареет.

Одной из терапевтических стратегий при БА является повышение уровня ацетилхолина в мозге путем ингибирования биологической активности АХЭ. Ингибиторы АХЭ не излечивают болезнь, но рекомендуются для ограничения нейродегенерации. Эффективность ингибиторов холинэстеразы ограничена, кроме того, они вызывают побочные эффекты. Поэтому необходимо разрабатывать новые терапевтические средства с различной структурой и механизмами действия, изучая при этом побочные эффекты и токсичность. Кроме того, разработка мультитерапевтического препарата является сложной задачей.

Лучшим методом лечения БА и других видов деменции является сочетание фармацевтических препаратов, изменения образа жизни (например, регулярные физические упражнения и здоровое питание), а также помощь сиделок и медицинских работников. Кроме того, обращение за медицинской помощью крайне важно, если у человека наблюдается потеря памяти или другие симптомы, связанные с деменцией, поскольку своевременная

диагностика и лечение могут улучшить качество жизни и остановить прогрессирование заболевания.

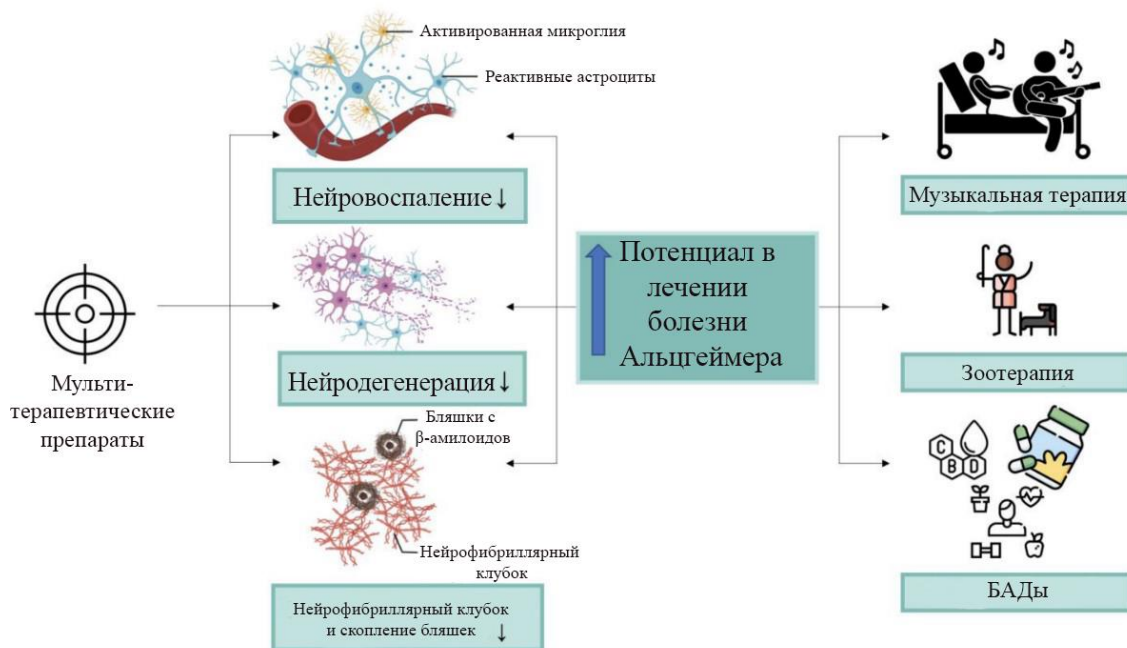


Рисунок 3. Основные выводы и направления данного исследования.

Использованные источники:

1. Ritchie, C.; Smailagic, N.; Noel-Storr, A.H.; Ukoumunne, O.; Ladds, E.C.; Martin, S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 3, CD010803.
2. Roy, K. *Computational Modeling of Drugs Against Alzheimer's Disease*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018.
3. Mushtaq, G.; Greig, N.H.; Khan, J.A.; Kamal, M.A. Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2014, 13, 1432–1439.
4. Silva, M.A.; Kiametis, A.S.; Treptow, W. Donepezil Inhibits Acetylcholinesterase via Multiple Binding Modes at Room Temperature. *J. Chem. Inf. Model.* 2020, 60, 3463–3471.

5. Rosenbloom, M.H.; Finley, R.; Scheinman, M.M.; Feldman, M.D.; Miller, B.L.; Rabinovici, G.D. Donepezil-associated bradyarrhythmia in a patient with dementia with Lewy bodies (DLB). *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010, 24, 209–211.
6. Desai, A.; Grossberg, G. Review of rivastigmine and its clinical applications in Alzheimer's disease and related disorders. *Expert Opin. Pharm.* 2001, 2, 653–666.
7. Cummings, J.; Lefèvre, G.; Small, G.; Appel-Dingemanse, S. Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology* 2007, 69, S10–S13.
8. Prvulovic, D.; Hampel, H.; Pantel, J. Galantamine for Alzheimer's disease. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010, 6, 345–354.
9. Karran, E.; Mercken, M.; Strooper, B.D. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10, 698–712.
10. Liu, S.L.; Wang, C.; Jiang, T.; Tan, L.; Xing, A.; Yu, J.T. The Role of Cdk5 in Alzheimer's Disease. *Mol. Neurobiol.* 2016, 53, 4328–4342.
11. Kaur, D.; Behl, T.; Sehgal, A.; Singh, S.; Sharma, N.; Bungau, S. Multifaceted Alzheimer's Disease: Building a Roadmap for Advancement of Novel Therapies. *Neurochem. Res.* 2021, 46, 2832–2851.
12. Sub-Lingual Dexmedetomidine in Agitation Associated with Dementia (TRANQUILITY). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251910> (дата обращения 30.05.2022).
13. Khalifeh, M.; Read, M.I.; Barreto, G.E.; Sahebkar, A. Trehalose against Alzheimer's Disease: Insights into a Potential Therapy. *BioEssays* 2020, 42, 1900195.
14. Jia, Q.; Deng, Y.; Qing, H. Potential Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease Targeting or Beyond β -Amyloid: Insights from Clinical Trials. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 837157.
15. De Strooper, B.; Vassar, R.; Golde, T. The secretases: Enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2010, 6, 99–107.

16. THERAPEUTICS, ACI-35. URL: <https://www.alzforum.org/therapeutics/aci-35> (дата обращения 30.05.2022).
17. Status of Cassava Sciences New Alzheimer's Drug: Simufilam. URL: <https://www.dementiacarecentral.com/aboutdementia/treating/simufilam/> (дата обращения 22.05.2022).
18. Therapeutics, PU-AD. URL: <https://www.alzforum.org/therapeutics/pu-ad> (дата обращения 11.11.2022).
19. Athar, T.; Al Balushi, K.; Khan, S.A. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol. Biol. Rep.* 2021, 48, 5629–5645.
20. Effect of CAFFeine on Cognition in Alzheimer's Disease (CAFCA). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04570085?term=caffeine&cond=alzheimer&draw=2&rank=1> (дата обращения 29.05.2022).
21. Hey, J.A.; Yu, J.Y.; Versavel, M.; Abushakra, S.; Kocis, P.; Power, A.; Kaplan, P.L.; Amedio, J.; Tolar, M. Clinical Pharmacokinetics and Safety of ALZ-801, a Novel Prodrug of Tramiprosate in Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Clin Pharm.* 2018, 57, 315–333.
22. Dietary Supplements. URL: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/dietary-supplements> (дата обращения 14.12.2022).
23. Ben Amar, M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J. Ethnopharmacol.* 2006, 105, 1–25.