

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

**ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА:
ОТ ПРОШЛЫХ ЛЕТ ДО НАШИХ ДНЕЙ****Воробьев С.В.^{1,3}, Емелин А.Ю.², Янишевский С.Н.^{1,2}**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия**Резюме**

Когнитивные нарушения представляют одни из важнейших проявлений различной церебральной патологии. Среди всех нозологических форм, протекающих с формированием деменции, наиболее часто встречается болезнь Альцгеймера. На различных этапах исторического развития учеными проводились многочисленные исследования, направленные на установление эффективных средств ее терапии. В древние времена акцент делался на использование таких средств, как ванны, диеты, вино, массаж, умственная тренировка. Кроме того, практиковались различные обряды, ритуалы. Большая роль отводилась использованию отваров, настоек на основе лекарственных растений, часто с добавлением минералов и продуктов животного происхождения. В XIX столетии распространение получили физический уход, нахождение в семье, попытки вовлечения в повседневную деятельность, ограничительные мероприятия. В процессе развития наук в начале XX столетия стали применяться фармакологические препараты. Первоначально это были успокаивающие и мочегонные средства на основе брома и йода. Затем в практику вошли сосудорасширяющие, другие «сосудистые» средства. По мере накопления данных о патогенезе заболевания были разработаны препараты, влияющие на ацетилхолинергическую трансмиссию и другие нейромедиаторные системы. Также предпринимались попытки использования средств с нейротрофическими, антиоксидантными, противовоспалительными свойствами. Современным направлением терапии, учитывающим основные патофизиологические изменения, формирующиеся в головном мозге при болезни Альцгеймера, является антиамилоидная стратегия, направленная на модификацию течения заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, средиземноморская диета, фармакотерапия, сосудистые средства, ингибиторы холинэстеразы, противовоспалительные препараты, нейромедиаторы, антиамилоидная терапия

Для цитирования: Воробьев С.В., Емелин А.Ю., Янишевский С.Н. Эволюция представлений о лечении болезни Альцгеймера: от прошлых лет до наших дней. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):5–15. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-5-15

Для корреспонденции: Емелин Андрей Юрьевич — д.м.н., профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: emelinand@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторахВоробьев С.В., <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; e-mail: sergiognezdo@yandex.ruЕмелин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>; e-mail: emelinand@rambler.ruЯнишевский С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; e-mail: stasya71@yandex.ru**THE EVOLUTION OF IDEAS ABOUT THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: FROM THE PAST TO THE PRESENT DAY****Vorobev S.V.^{1,3}, Emelin A.Yu.², Yanishevskij S.N.^{1,2}**¹Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint Petersburg, Russia²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia**Abstract**

Cognitive disorders are one of the most important manifestations of various cerebral pathologies. Among all the nosological forms that occur with the formation of dementia, Alzheimer's disease is the most common. At various stages of historical development, scientists conducted numerous studies aimed at establishing effective means of its therapy. In ancient times, the emphasis was on the use of such means as baths, diets, wine, massage, mental training. In addition, various rites and rituals were practiced. A large role was given to the use of decoctions, tinctures based on medicinal plants, often with the addition of minerals and animal products. In the XIX century, physical care, being in a family

environment, attempts to involve in everyday activities, restrictive measures became widespread. In the process of the development of sciences at the beginning of the XX century, pharmacological preparations began to be used. Initially, these were sedatives and diuretics based on bromine and iodine. Then vasodilating and other "vascular" means came into practice. As data on the pathogenesis of the disease accumulated, drugs that affect cholinergic transmission and other mediator systems were developed. There have also been attempts to use drugs with neurotrophic, antioxidant, and anti-inflammatory properties. The most modern direction of therapy, taking into account the main pathobiochemical changes formed in the brain in Alzheimer's disease, is an anti-amyloid strategy aimed at modifying the course of the disease.

Key words: Alzheimer's disease, Mediterranean diet, pharmacotherapy, vascular agents, cholinesterase inhibitors, anti-inflammatory drugs, neurotransmitters, anti-amyloid therapy

For citation: Vorobev S.V., Emelin A.Yu., Yanishevskij S.N. The evolution of ideas about the treatment of Alzheimer's disease: from the past to the present day. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(1):5–15. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-5-15

For correspondence: Andrey Yur'evich Emelin — S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia, Academician Lebedev st. 6, 194044, e-mail: emelinand@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Vorobev S.V., <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

Emelin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>; e-mail: emelinand@rambler.ru

Yanishevskij S.N., <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; e-mail: stasya71@yandex.ru

Received 09.08.2021

Accepted 21.11.2021

Сокращения: БА — болезнь Альцгеймера; КФ — когнитивные функции; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; ADAS-Cog — Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (шкала оценки болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала); АРОЕ — ген аполипопротеина Е; ВАСЕ — Beta-site APP-cleaving enzyme (фермент бета-сайта, расщепляющий белок — предшественник амилоида); СІВІС — Clinician Interview — Based Impression of Change (шкала впечатления клинициста о степени изменения тяжести когнитивных нарушений, основанного на интервью); СІВІС+ — Clinician Interview — Based Impression of Change, plus carer interview (шкала впечатления клинициста о степени изменения тяжести когнитивных нарушений, основанного на интервью с пациентом и ухаживающим лицом); SCAG — Sandoz Clinical Assessment Geriatric (гериатрическая шкала клинической оценки Сандоз).

Введение. Когнитивные нарушения представляют собой одни из важнейших проявлений церебральной патологии. Их значимость обусловлена негативным влиянием, которое они оказывают на все аспекты жизни больных, включая социальную, бытовую, профессиональную составляющие. Среди нозологических форм, протекающих с формированием деменции, наиболее часто встречается болезнь Альцгеймера (БА). По данным метаанализа среди лиц в возрасте старше 60 лет распространенность тяжелых когнитивных нарушений (деменции) составляет 40,2 случая на 1000 человек населения. При этом на БА приходится до 34,1 случая на 1000 человек [1]. В США новые случаи заболевания регистрируются каждые 66 секунд, а к 2050 г. этот показатель может

достичь 33 секунд. Это приведет к появлению более чем 1 миллиона пациентов ежегодно. Смертность от БА в период с 2000 до 2017 г. возросла на 145%, что ставит ее на пятое место среди всех причин летальных исходов у лиц в возрасте старше 65 лет [2]. Аналогичная ситуация наблюдается и в других странах. Медицинская и социальная значимость проблемы определяют высокую актуальность разработки эффективной терапии данного заболевания. Для решения этого вопроса исследователями предпринимались значительные усилия на всех исторических этапах изучения деменции.

Приоритет природных факторов в лечении БА (или «назад в будущее»). Естественно, что подходы к лечению деменции определялись знаниями о ее природе, механизмах формирования, которые имелись в данную эпоху, и уровнем развития медицины в целом. При этом суждения о механизмах формирования, а также локализации когнитивных функций (КФ) весьма различались. Так, великие ученые Древней Греции Гиппократ и Алкмеон Кротонский считали мозг ответственным за мыслительные процессы. Не менее известные исследователи Платон и Аристотель предполагали, что исполнение когнитивных процессов реализуется в различных «органах души». И только в Средние века ученые пришли к единому мнению, что именно головной мозг является тем органом, в котором осуществляются высшие психические функции. Однако значение в реализации этих функций различных отделов мозга оставалось предметом дискуссии практически до начала XX века. При этом и методы лечения основывались на принципах, принятых в конкретной врачебной школе, а отчасти подбирались эмпирическим путем предшествующими поклонниками целителей.

Асклепиад Вифинский предлагал для лечения «заболеваний старости», проявляющихся в том числе и «ослаблением ума», использовать ванны, диеты, вино и массаж [3]. Марк Тулий Цицерон считал, что для профилактики нарушений памяти необходима регулярная умственная тренировка. Кроме того, применялись различные обряды, ритуалы. Часто для лечения мнестических расстройств использовались различные отвары и настои, выполненные из целебных трав, иногда с добавлением продуктов животного происхождения, а также порошков из минералов. Такая тактика была распространена и в Средневековье.

Подобные методы использовали и в Древней Руси. Так, при расстройствах памяти в монастырях назначали настойку из листьев лаванды [4]. Данный подход с незначительными вариациями сохранялся до Нового времени. Однако постепенно с учетом неэффективности подобных средств наметился уход от траволечения в пользу физических методов и режимных мер. При этом признавалась невозможность излечения от этого недуга и все меры были направлены на замедление прогрессирования болезни. В частности, отечественный психиатр, выпускник Императорской медико-хирургической академии Петр Александрович Бутковский в своей работе «Душевные болезни», написанной в 1834 г., отмечает, что у больных с «глупостью» (деменцией) от старческой дряхлости с целью замедления заболевания рекомендовано пребывание в деревне на чистом воздухе, а также умеренные движения и укрепляющий род жизни. Интересно, что деменцию вследствие апоплексического удара (инсульта) он рассматривал как отдельный вариант и для ее лечения предлагались более широкие и экзотические для нашего времени средства терапии — нарывные пластыри, заволоки, мокса, винный камень, шпанские мухи, электротерапия [5]. Во второй половине XIX века при развитии старческого слабоумия рекомендовался физический уход в условиях семьи больного. Основной акцент делался на полноценное питание, прогулки, беседы, вовлечение в повседневную деятельность. При развитии грубых поведенческих и эмоционально-волевых нарушений пациента помещали в психиатрический стационар и осуществляли ограничительные мероприятия. Здесь практиковались лечебные ванны и элементы трудотерапии. В целом же широко было распространено мнение, что «лечебница есть сама по себе терапевтическое средство». Э. Крепелин рассматривал уже нескольких вариантов старческих душевных расстройств, среди которых он выделял отдельно и БА, указывая что лечение этих нозологических форм ограничивается только наблюдением и уходом.

Накопленные за столетия сведения об определенном положительном влиянии здорового образа жизни и ряда физических факторов не пропали даром. В настоящее время они успешно востребованы в концепции профилактики БА и других форм когнитивных нарушений. Среди последних существенная роль отводится здоровому питанию (средиземноморская

диета), поддержанию достаточной и регулярной физической активности, умственной нагрузке (когнитивной тренировке), участию в семейных, социальных мероприятиях и ряду других. Прошла проверку временем и концепция нейропротекторного действия малых доз алкоголя, в частности красного вина. В некоторых странах с позиций современных представлений о патогенезе БА активно изучаются возможности использования естественных растительных субстанций в комплексном лечении пациентов с когнитивными нарушениями.

Первые попытки фармакотерапии БА («поиск черной кошки в темной комнате»). С накоплением данных в области физиологии, анатомии, химии, а также становлением медицины на научные рельсы, в современном понимании этого слова, происходили постепенные изменения в терапии когнитивных расстройств. Так, с учетом достижений фармакологии в клиническую практику внедряются новые средства, полученные химическим путем и способные влиять на отдельные симптомы патологии. В качестве симптоматических средств при нарушениях сна у пациентов с деменцией рассматривались опиоидсодержащие препараты, а также полезные свойства средств на основе йода и брома, обладающие успокаивающим (например, седоброл) и мочегонным (Diuretin) эффектом, при том что сохранялся пессимизм в отношении перспектив значимого влияния на старческое слабоумие, в том числе на БА [6]. Выдающийся отечественный психиатр В.А. Гиляровский также полагал, что в лечении больных с приобретенным слабоумием, в том числе с БА, могут оказаться полезными препараты брома и йода, а в случае развития у них выраженных аффективных нарушений — теплые ванны, наркотические и снотворные средства [7]. Предпринимались попытки использования при нарушениях памяти таких препаратов, как новокаин, с учетом некоторых данных о положительном влиянии этого препарата на мнестические функции. Однако в ходе наблюдения за больными, проведенного на протяжении от 6 до 13 мес., не было получено сведений о положительном влиянии новокаина на нарушения памяти [8]. Изучались и другие направления коррекции функциональных нарушений, включавшие, помимо тщательного ухода и диеты, подкожное введение физиологического раствора, глюкозы, назначение сосудистых препаратов, а при возникновении аффективных расстройств возможность использования нейролептических средств (нозинан, пропазин) [9]. В силу отсутствия сведений о возможном отрицательном действии ряда веществ на КФ их возможное побочное действие не учитывалось. Таким образом фармакологическое лечение оставалось симптоматическим, даже скорее эмпирическим, и весьма неполным.

Начало разработки симптоматической терапии. Эпоха вазодилаторов и не только. Начиная с работ А. Альцгеймера длительное время ведущая роль в патогенезе развития когнитивных нарушений отводилась нарушениям перфузии мозговой ткани, что послужило основанием активного изучения

возможностей использования средств, способных улучшать мозговое кровообращение. По сути, сегодня активное использование так называемых «сосудистых» препаратов в лечении пациентов не только с сосудистой деменцией, но и с БА является своеобразным наследием этого увлечения в прежние годы, хотя доказательная база является весьма относительной. Одними из первых предпринимались попытки использования препаратов, полученных из алкалоидов спорыньи. Их механизм связан со способностью блокировать альфа-адренорецепторы и вызывать дилатацию периферических сосудов, улучшая мозговое кровообращение. В качестве такого средства был предложен дигидроэрготоксин [10]. Кроме того, проводилось исследование препарата ингибитора карбоксиангидразы (УК-12,130), который также улучшает церебральный кровоток. Однако во время клинического наблюдения, выполненного на пациентах с деменцией, не было отмечено положительного влияния данного средства на когнитивные функции. Приблизительно в это же время разработан еще один альфа-адреноблокатор — ницерголин. Установлено, что кроме улучшения кровотока данный препарат способен улучшать холинергическую, норадренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию, а также блокировать апоптоз. Его эффективность и безопасность у пациентов с БА оценивалась в нескольких рандомизированных исследованиях, часть из которых вошли в клиническую базу данных Cochrane. При этом в ряде протоколов установлено улучшение показателей по гериатрической шкале Сандоз (SCAG) и шкале CIBIC у пациентов, принимавших ницерголин, по сравнению с группами плацебо. Однако исследование динамики тяжести когнитивных нарушений по шкале ADAS-Cog продемонстрировало противоречивые результаты [11].

Другим препаратом, способным улучшать мозговое кровообращение и предложенным для терапии БА, является винпоцетин. Он синтезирован из алкалоида растения барвинок малый винкамина в конце 60-х годов XX столетия. Его «сосудистый» эффект связывают с ингибированием агрегации тромбоцитов. Кроме того, препарат обладает определенным нейропротекторным действием за счет способности усиления транспорта глюкозы и увеличения ее захвата нейронами. Однако все сколько-нибудь значимые исследования его эффективности при деменции проведены не позднее 1990 г. При этом достоверной эффективности винпоцетина установлено не было. Кроме того, дизайн и методология этих исследований достаточно сильно отличаются друг от друга, что не позволяет провести их сравнительный анализ [12].

Исследования эффективности «сосудистых препаратов» продолжены были и в XXI веке. По данным метаанализа, включившего четыре рандомизированных клинических исследования, не получено убедительных доказательств эффективности нимодипина в лечении нейродегенеративной, сосудистой и смешанной деменции по результатам применения

когнитивных, функциональных шкал и шкалы общего клинического впечатления к 24-й неделе приема [13]. Сведения о механизме действия стандартизированного экстракта гинкго билоба EGb 761, включающего влияние на реологические свойства крови, антиоксидантный и нейропротекторный эффект, обусловили возможность применения препарата для коррекции гипоксического, ишемического и нейродегенеративного повреждения головного мозга [14]. В ряде клинических исследований изучена эффективность лекарственных препаратов на основе экстракта листьев гинкго билоба (EGb 761) при деменции альцгеймеровского типа, сосудистых когнитивных расстройствах, в том числе сосудистой деменции; особенно большие надежды связывались с возможностью их применения на недементных стадиях когнитивных расстройств, однако сегодня более оправданным и перспективным является их комплексное применение для коррекции не только когнитивных, но и других нейропсихиатрических симптомов [15].

Обобщая результаты исследований эффективности и безопасности вышеперечисленных и некоторых других «вазоактивных» препаратов, можно сделать следующие выводы. Дизайн и методология проведенных клинических исследований значительно отличаются. Количество включенных в исследование пациентов, как правило, небольшое, срок наблюдения также не дает возможности оценить долговременный эффект терапии. Таким образом, несмотря на отдельные данные, свидетельствующие о положительном влиянии «сосудистых» препаратов на различные проявления когнитивных и функциональных нарушений, более критичный анализ этих данных не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности их использования даже в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, тем более в лечении пациентов с БА. [16]. В то же время накоплен большой объем данных о высокой частоте встречаемости смешанной деменции, при которой патогенетические механизмы сосудистых и нейродегенеративных процессов не просто сосуществуют, а дополняют и потенцируют друг друга. В качестве универсальной мишени обоих процессов рассматривается «нейроваскулярная единица», и в этой связи можно обсуждать возможность включения «сосудистых» средств в состав комплексной полимодальной терапии в качестве адьювантного компонента.

«Свет в конце туннеля». Холинергическая трансмиссия и деменция. В 80-х годах XX столетия было установлено, что одним из существенных аспектов патогенеза БА является развитие холинергического дефицита. С учетом того, что холин представляет собой компонент одной из групп фосфолипидов — важнейшей составляющей клеточных мембран, были проведены исследования по влиянию применения его предшественника лецитина на когнитивную сферу при этом заболевании. Результаты, полученные в ходе этих работ, имели достаточно противоречивый характер, но в целом у больных,

получавших лецитин, не отмечалось значимых различий при выполнении нейропсихологических тестов по сравнению с группами плацебо [17]. Следующий шаг — исследование веществ — ингибиторов фермента холинэстеразы, которая реализует расщепление ацетилхолина в синаптической щели и тем самым прерывает его действие на рецепторы. Одним из первых препаратов данной группы, исследованным в рамках клинических испытаний, был физостигмин. Полученные первично сведения о положительном влиянии его применения на состояние мнестических функций у пациентов с БА способствовали дальнейшим исследованиям [18]. В нашей стране было разработано лекарственное средство ипидакрин (амиридин), также относящееся к этой группе. При проведении двойного слепого исследования, осуществлявшегося в течение 14 мес., было установлено, что данный препарат способствовал замедлению прогрессирования деменции у пациентов с БА в 37,6% случаев, проявляя дозозависимый эффект [19]. В 1990 г. амиридин стал первым официально разрешенным для терапии этого заболевания препаратом. Приблизительно в то же время активно изучалось еще одно относительно селективное центральное антихолинэстеразное средство — такрин. Проведенные предварительно исследования показали, что пациенты, принимающие данный препарат в течение года, демонстрировали лучшие значения при выполнении когнитивных тестов по сравнению с группой плацебо. Дальнейшее изучение такрина подтвердило полученные выводы, однако наличие частых нежелательных явлений, в первую очередь гепатотоксичность, ограничили его практическое использование [20].

Накопленные данные по применению средств первого поколения (физостигмин, такрин) выявили ряд существенных недостатков этих препаратов. К ним относятся токсичность (особенно выраженная у такрина), низкая органоспецифичность и весьма умеренная эффективность. Усилия исследователей были направлены на преодоление этих негативных явлений. Одним из препаратов второго поколения является донепезил. Он проявляет свойства селективного ингибитора ацетилхолинэстеразы. В результате проведенных многочисленных исследований было показано, что препарат способен снижать темп прогрессирования заболевания по сравнению с группами плацебо, тем самым положительно влияя на качество жизни. Это послужило основанием к введению донепезила в 1996 г. в практику лечения БА. В кокрейновской библиотеке был опубликован недавно проведенный подробный анализ 30 исследований, выполненных с соблюдением всех правил доказательной медицины и включавших 8257 пациентов. Он подтвердил ранние данные о способности донепезила стабилизировать когнитивные функции и улучшать состояние больных. Однако указано, что его положительное действие, исходя из дизайна исследований, достоверно установлено только на период 6 мес. от начала терапии. Для определения влияния препарата на более поздних сроках необходимы

дополнительные продолжительные клинические наблюдения [21]. Другим препаратом этой группы является галантамин, впервые выделенный отечественными учеными М.Д. Машковским и Р.П. Кругликовой-Львовой еще в 1951 г. из растения семейства амариллисовых *Galanthus woronowi* [22]. Кроме способности обратимо ингибировать ацетилхолинэстеразу, галантамин обладает свойством повышать уровень холинергической передачи за счет связывания с аллостерическим центром Н-рецептора. Было проведено достаточно большое количество исследований, направленных на изучение его эффективности и безопасности применения у пациентов с БА. Их комплексный анализ показал, что галантамин не уступает по этим свойствам другим антихолинэстеразным средствам, что предопределило внедрение его в практику терапии деменции [23]. Дополнительно была разработана пролекарственная форма галантамина — memogain (GLN-1062). Данный препарат благодаря своим физико-химическим свойствам лучше проникает в головной мозг и там расщепляется до галантамина. Ожидалось, что это может позволить повысить эффективность препарата и уменьшить количество побочных эффектов, однако сколь-нибудь серьезных клинических исследований этого направления не проводилось [24]. Еще одним ингибитором холинэстеразы, активно используемым в настоящее время в лечении БА, является ривастигмин. Основу его механизма действия составляет способность ингибировать как ацетил-, так и бутирилхолинэстеразу головного мозга, проявляя высокую органоспецифичность. Ривастигмин показал хорошую переносимость и эффективность в клинических испытаниях, на основании которых рекомендован к использованию [25]. На сегодняшний день установлено, что все три препарата антихолинэстеразных средств обладают сопоставимой эффективностью и переносимостью и широко используются в лечении деменции альцгеймеровского типа [26].

Для повышения холинергической активности помимо ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы также предложено использовать «предшественники» ацетилхолина. Одним из средств этой группы является холина альфосцерат (Choline alfoscerate). Он, с одной стороны, стимулирует холинергическую передачу, а с другой, расщепляясь на холин и глицерофосфат, служит субстратом для образования ацетилхолина и фосфатидилхолина [27]. Его важным преимуществом по сравнению с другими пресинаптическими холинотропными средствами (лецитином, метионином) является прямое сохранение, а возможно, увеличение и депонирование, эндогенного пула ацетилхолина, миелина и фосфолипидов, что объясняет его слабое влияние на чувствительность синапса (не снижает ее). Проведенные исследования показали определенную эффективность холина альфосцерата у пациентов с нейродегенеративной деменцией. Также к препаратам этой группы можно отнести цитиколин (Citicoline), который является предшественником фосфолипидов и служит

источником холина. Накопленные данные позволяют говорить, что этот препарат оказывает определенный положительный эффект, снижая степень прогрессирования когнитивных расстройств при БА. Особенно эффективным является его сочетанное применение с ингибиторами холинэстеразы.

Следующим направлением холинергической терапии является разработка препаратов, представляющих собой лиганды метаботропных М-холинорецепторов. В 90-х годах прошлого столетия был синтезирован препарат ксаномелин (Xanomeline), который проявляет свойства селективного агониста М1- и М4-подгрупп М-холинорецепторов. Проведенное первоначально 6-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование позволило установить, что пациенты, принимавшие препарат, показывали статистически достоверно лучшие результаты по шкале ADAS-Cog и шкале CIBIC+ по сравнению с группой плацебо. Однако большая частота встречаемости нежелательных эффектов в значительной степени нивелировала этот эффект и остановила дальнейшую разработку препарата [28]. С целью устранения этого недостатка разрабатывались средства с более селективным механизмом действия, например Sabcomeline (Memrik, SB-202,026), также являющийся селективным агонистом М1-рецепторов. Проведенные испытания показали, что уровень нежелательных явлений данного препарата остается достаточно высоким, а его эффективность неубедительна [29].

Другой подход основан на попытке использования лигандов ионотропных Н-холинорецепторов. Было установлено, что препарат из класса рацетамов нефирацетам (Nefiracetam) способен повышать активность Н-холинорецепторов и вызывать долгосрочное усиление синаптической трансмиссии нейронов гиппокампа [30]. В 1999 г. было начато двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения нефирацетама у пациентов с БА. Однако в дальнейшем оно было остановлено, причин остановки протокола в доступной литературе найти не удалось. Также предпринимались попытки исследования другого агониста Н-холинорецепторов — анабазина. В данном случае изучение препарата ограничилось экспериментами на лабораторных животных [31].

Также предпринимаются попытки применения препаратов, способных увеличивать высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. При этом эти вещества обладают различными фармакологическими свойствами, что говорит об их влиянии на отличные друг от друга механизмы выделения нейромедиатора. Так, линопирдин (Linopirdine) является ингибитором калиевых каналов М-типа пресинаптической терминали рецепторов ацетилхолина, клобенпропит (Clobenpropit) и субстанция UCL-1390 представляют собой антагонисты Н3-гистаминовых рецепторов, играющих существенную роль в регуляции ацетилхолинергической передачи [32, 33].

Коррекция глутаматергических нарушений — «свет становится ярче». Параллельно с изучением разнообразных холинергических средств данные, накопленные в процессе исследования патогенеза БА, позволили разработать новые направления терапии. После открытия феномена иксайтотоксичности были проведены работы по созданию веществ, снижающих ее негативное действие. Одним из таких препаратов является мемантин. Он сочетает в себе свойства неконкурентного низкоаффинного антагониста NMDA-рецепторов и агониста AMPA-глутаматных рецепторов. Его когнитивно-стимулирующий эффект связывают со способностью подавлять «шумовой сигнал» глутаматергической системы, возникающий вследствие долговременной стимуляции NMDA-рецепторов на фоне иксайтотоксичности. В последние годы на экспериментальных моделях показано влияние мемантина на ряд ключевых звеньев патогенеза нейродегенеративного и сосудистого процессов (аномальный процессинг амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка, воспалительные реакции микроглии, оксидантный стресс) [34]. Эффективность этого препарата продемонстрирована в значительном количестве исследований, на основании которых он официально разрешен в качестве лечебного средства при терапии БА.

Другим возможным направлением терапии, направленной на глутаматергическую систему, может явиться воздействие на не-NMDA-рецепторы. Установлено, в частности, что AMPA-рецепторы играют важнейшую роль в процессах долговременной синаптической потенциации, представляющей, предположительно, один из важнейших механизмов памяти. С этих позиций разработка средств, способных стимулировать эти реакции представляется весьма перспективной. В частности, было испытано вещество CX516 (Ampalex), являющееся агонистом AMPA-рецепторов, продемонстрировавшее определенное положительное действие на когнитивные функции у пожилых лиц [35].

Препарат D-циклосерин также можно отнести к средствам глутаматергической терапии. Он способен взаимодействовать с глициновым участком NMDA-рецепторов, осуществляя его аллостерическую регуляцию. Однако, несмотря на теоретически возможную эффективность, D-циклосерин не продемонстрировал в клинических исследованиях положительного влияния на когнитивные функции у пациентов с БА.

Определенным глутаматергическим потенциалом обладает и отечественный препарат димебон (Dimebon), разработанный в 1963 г. Его способность блокировать Н1-гистаминовые рецепторы определила использование димебона в качестве антиаллергического средства. Позже было установлено, что препарат также подавляет активность NMDA-рецепторов и ингибирует ацетил- и бутирилхолинэстеразу. Это послужило поводом для изучения его антидементных свойств. Однако, несмотря на полученные первично обнадеживающие результаты, димебон на 3-й фазе испытаний не

показал позитивного эффекта при использовании у пациентов с БА [36].

Кроме непосредственного влияния на глутаматные рецепторы, были предприняты попытки использования средств, способных уменьшать кальций-индуцированную токсичность. С этих позиций исследовался нимодипин, являющийся блокатором кальциевых каналов L-типа и предотвращающий поступление Ca^{++} внутрь клетки. Анализ полученных данных показал, что нимодипин оказывает в ряде случаев определенный положительный эффект, который, однако, не является определяющим. Поэтому он может быть использован только в качестве дополнительной терапии при БА [13].

Также осуществляются попытки применения препаратов, стимулирующих другие нейромедиаторные системы. Например, оценивалось действие ингибитора моноаминоксидазы В депренила, способного влиять на дофаминергическую систему, антагониста серотониновых рецепторов 5-HT₃ ондансетрона, ноотропного средства пирацетама, модулирующего активность ГАМКергической системы. Проведенные исследования, к сожалению, не обнаружили значимой эффективности этих препаратов при лечении БА [37]. Безусловно, в ряде случаев определенное влияние на внедрение препарата в клиническую практику оказывает и маркетинговая политика, включающая разнообразные рекламные акции, привлечение лиц — лидеров, формирующих общественное мнение, запуск горячих линий с целью консультирования. Но в конечном итоге принятие решений о включении лекарственного средства в стандарты или клинические рекомендации основывается на имеющейся доказательной базе.

Нейротрофические вещества и антиоксиданты в лечении БА («бронепоезд на запасном пути»). Параллельно с препаратами, влияющими на нейромедиаторные системы, начались активные исследования агентов, обладающих нейротрофическими свойствами. Одним из наиболее изученных подобных средств является церебролизин. Он представляет собой смесь активных полипептидов и аминокислот, выделенных из головного мозга свиней, и содержит фрагменты ряда нейротрофических факторов. Церебролизин способствует росту дендритных окончаний, синаптогенезу и повышению уровня нейрональной пластичности. Проведенные исследования продемонстрировали его способность содействовать некоторому замедлению темпов прогрессирования нейродегенерации [38]. Также к этой группе можно отнести препарат неотрофин (Neotrofin), являющийся индуктором синтеза и высвобождения нейротрофических факторов. Предварительно полученные данные в экспериментальных моделях, а также на первой фазе клинических испытаний показали достаточную перспективность данного вещества [39]. Однако результатов его дальнейших испытаний в доступной литературе не имеется.

Следующим направлением терапии, получившим определенное развитие, является разработка препаратов, купирующих оксидантный стресс. Одним

из наиболее изученных средств этой группы является витамин Е. В литературе имеется достаточно большое количество исследований, которые указывают, что данный препарат может оказаться полезным в комплексном лечении БА в качестве вспомогательного средства [40]. Также в контексте антиоксидантного эффекта можно рассматривать и EGb 761, который наряду с другими механизмами уменьшает выход свободных радикалов и понижает активность перекисного окисления липидов. При проведении ряда рандомизированных многоцентровых исследований было установлено, что EGb 761 способен улучшать качество жизни при деменции, что предопределяет возможность его назначения в составе комплексной терапии [14, 15].

Кроме того, к средствам антиоксидантной терапии можно отнести и препараты на основе стероидных гормонов. Они обладают комплексным механизмом действия. В частности, способны проявлять себя как факторы транскрипции, влияя на экспрессию генов, оказывать модулирующее нейромедиаторное влияние, препятствовать внутриклеточному накоплению агрессивных форм кислородсодержащих веществ. Так, разрабатывалось вещество Estraderm на основе 17-β-эстрадиола. Полученные предварительно данные позволяли говорить о возможной перспективе его применения. Однако при клинических исследованиях достоверной информации о его значимом влиянии на течение БА получено не было.

«Иммунная система и БА»: потенциал противовоспалительных средств. Накопление данных о патогенезе БА позволило установить важную роль воспаления в ее патогенезе. Первыми в рамках данного направления были изучены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в частности ингибиторы циклооксигеназы. Первоначально были получены определенные позитивные сведения о возможности НПВС тормозить развитие нейродегенерации. Однако дальнейшие исследования не выявили клинически значимого эффекта применения этих препаратов [41]. Эти результаты послужили отправной точкой для создания средств, влияющих на иные механизмы воспалительной реакции. Так, субстанция GC-021109 подавляет синтез провоспалительных цитокинов и действует на рецепторы P2Y₆ микроглии, повышая ее фагоцитарную активность. Вещество Etanercept проявляет свойства ингибитора TNF-α [70]. Препарат CHF 5074 оказывает свой противовоспалительный эффект за счет уменьшения активации микроглии [42]. Также предложены средства на основе колониестимулирующих факторов, которые повышают уровень Th1-иммунитета и стимулируют активность макрофагов. К этой группе, в частности, относятся Leukine (Sargramostin) и Filgrastim. Противовоспалительный эффект был обнаружен у антибиотика миноциклина. В тоже время при клиническом исследовании его эффективность подтвердить не удалось [43]. Ряд предложенных препаратов проявляют активность в отношении митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), например вещество Neflamapimod (VX-745), продемонстрировавшее

определенный положительный эффект в клинических испытаниях [44]. Близким к препаратам данной группы является вещество GV-971 (Oligomannate). Его предполагаемый механизм действия основан на способности ликвидировать дисбактериоз кишечника и подавлять вызванные им как системные воспалительные реакции, так и нейровоспаление. В настоящее время проведено 9-месячное исследование, которое продемонстрировало, что у пациентов, принимающих GV-971, достоверно улучшаются показатели по таким тестам, как ADAS-Cog и CIBIC+, по сравнению с контрольной группой, что послужило основанием рекомендовать данное средство для терапии БА в Китае.

А что сегодня? Антиамилоидные стратегии на пике изучения. Наиболее современным и интенсивно развивающимся в настоящее время направлением является разработка средств, влияющих на амилоидный каскад, и модифицирующих течение заболевания. Их механизм действия в достаточной степени различается, однако все они укладываются в рамки амилоидной теории формирования БА. Так, в частности, предложены препараты, являющиеся вакцинами, предполагающими индукцию иммунного ответа на бета-амилоид. Одним из веществ, относящихся к этой группе, является субстанция AN-1792, представляющая собой синтетический A β 42. Полученные предварительно на животных данные позволили обнаружить, что активная иммунизация белком A β препятствует отложению патологического белка и формированию амилоидных бляшек. Были проведены клинические испытания AN-1792, остановленные на 2-й фазе вследствие развития у ряда пациентов серьезных побочных эффектов в виде аутоиммунного энцефалита, выявленного у 6% испытуемых. По данным магнитно-резонансной томографии в данной группе больных обнаружено поражение белого вещества с признаками отека головного мозга [45]. Вместе с тем установлено, что у иммунизированных больных значительно снижено количество амилоидных бляшек в неокортексе по сравнению с группой, не получавшей данный препарат. В дальнейшем был разработан ряд средств, являющихся моноклональными антителами или представляющими собой рекомбинантные гибридные формы белков. Одним из препаратов, на которые возлагались большие надежды, был Варинеузумаб. Его действие связывают с возможностью влияния на олигомеры A β и амилоидные бляшки. Однако на 3-й фазе испытаний Варинеузумаб не продемонстрировал возможности положительно влиять на течение заболевания [46]. Кроме того, у ряда пациентов отмечались дозозависимые побочные эффекты в виде выявленных посредством МРТ вазогенного отека головного мозга (17% испытуемых), микрогеморрагий и гемосидероза (у 47,2% больных с признаками вазогенного отека) [45]. Схожим механизмом действия обладает препарат Соланезумаб [47]. В настоящее время продолжаются исследования оценки эффективности действия этого средства на ранних стадиях БА. Другой препарат Гантенерумаб, влияющий преимущественно

на агрегированный белок бета-амилоид, также продемонстрировал противоречивые результаты. Помимо этого, у этого препарата в ряде случаев были обнаружены нежелательные эффекты в виде вазогенного отека — у 6,6% и микрогеморрагии — у 16,2% [48]. Однако полученные данные позволили предположить, что он может оказаться эффективным на продромальных стадиях заболевания. Препарат Сренезумаб, который оказывает воздействие как на агрегированный, так и на растворимый белок A β , также проходит клинические испытания на ранних стадиях БА. В целом к настоящему времени прошли исследования или находятся в стадии испытаний более 15 различных препаратов этой группы, среди которых рассматриваются и вещества, способные влиять на таупатию.

Тем не менее только несколько антиамилоидных агентов показали эффективность в клинических испытаниях. В недавно проведенном метаанализе были выделены субстанции с подтвержденным клиническим эффектом, влияющие на содержание биомаркеров. Этим критериям соответствовали четыре препарата: инъекционные антитела Aducanumab, Gantenerumab и BAN2401 и низкомолекулярное пероральное средство ALZ-801. Aducanumab и BAN2401 показали значительную эффективность как в отношении клинических, так и биомаркерных конечных точек, Gantenerumab продемонстрировал значительное положительное влияние на показатели амилоидной нагрузки, однако клиническая эффективность требует дополнительной оценки [49].

Степень селективности в отношении олигомеров A β и воздействия на мозг определяет величину и начало клинической эффективности, в то время как влияние на амилоидные бляшки связано с риском вазогенного отека мозга. Этих рисков можно избежать, а эффективность повысить с помощью низкомолекулярных агентов, которые селективно ингибируют образование или блокируют токсичность олигомеров A β без удаления амилоидных бляшек. Как наиболее совершенный селективный антиолигомерный агент рассматривается ALZ-801, оптимизированное пероральное пролекарство трамипросата, которое продемонстрировало значительные клинические эффекты в популяции пациентов высокого риска, гомозиготных по аллелю ϵ 4 гена аполипопротеина E (APOE4), и замедление нейродегенерации в виде сохранения объема гиппокампа [51].

В июне 2021 г. в США был одобрен к применению в лечении пациентов с болезнью Альцгеймера препарат Aducanumab. Он показал значительную эффективность при повторном анализе результатов исследования EMERGE фазы 3 на ранних стадиях БА, тогда как исследование ENGAGE фазы 3 было признано неудачным [48]. Следует отметить, что на основании анализа промежуточных результатов оба исследования были приостановлены, однако далее положительный окончательный анализ в исследовании EMERGE был подтвержден значительными изменениями концентрации фосфорилированного тау-белка и уменьшением отложения тау-белка

по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [48].

Еще одним препаратом, приближающимся к стадии регистрации, является Donanemab, способствующий элиминации амилоида из ткани головного мозга. По результатам рандомизированного исследования фазы 2, включившего 257 пациентов, показан эффект в отношении когнитивных функций и активности в повседневной жизни после 72-недельного курса лечения. Кроме того, отмечено снижение содержания бета-амилоида и тау-белка в головном мозге, проявляющееся уменьшением количества амилоидных бляшек и фибриллярных сплетений, установленном при проведении ПЭТ с использованием специфических лигандов [52].

Также осуществляются попытки влияния на амилоидный каскад путем воздействия на бета- и гамма-секретазы. Несколько испытаний ингибиторов фермента бета-сайта, расщепляющего белок — предшественник амилоида (BACE), были остановлены из-за неэффективности или токсичности (Verubecestat, Atabecestat, Umibecestat, Elenbecestat) [53]. Также были предложены препараты ингибиторы γ -секретазы, такие как Avagacestat и Semagacestat. Однако клинические исследования данных средств были остановлены вследствие недостаточно значимого положительного эффекта, а также развития побочных эффектов.

Заключение. Таким образом, взгляды на лечение БА претерпели существенную трансформацию в процессе накопления знаний об этом заболевании. Превалирующий подход, состоящий из поддержания диеты, здорового образа жизни, ограничительных мероприятий, а также пассивного наблюдения, в середине XX века сменился попытками активной фармакологической коррекции наблюдающихся нарушений. При этом изначально применялись средства, не столько влияющие на когнитивные функции, сколько направленные на коррекцию отдельных симптомов. И только в дальнейшем, на рубеже XX–XXI веков, накопление новых данных в области биохимии, патофизиологии, фармации, способствовавших раскрытию патогенетических механизмов БА, привело к созданию средств, способных в определенной степени тормозить процесс дегенерации высших корковых функций. К сожалению, огромное количество препаратов не смогло пройти весь цикл клинических испытаний и не было рекомендовано для использования на практике либо в силу недоказанной эффективности, либо по причине наличия серьезных побочных эффектов, обесценивающих их положительное действие. Естественно, что в рамках краткого обзора невозможно отразить сведения о всех исследованных средствах. Поэтому нами был сделан акцент только на основных представителях отдельных групп, воздействующих на различные звенья патогенеза нарушений когнитивных функций. На сегодняшний день общепризнанными препаратами, способными достоверно влиять на течение БА, остаются ингибиторы холинэстеразы и блокаторы NMDA-рецепторов. Еще несколько препаратов (нейротрофические средства,

антиоксиданты) по данным ряда клинических протоколов могут оказаться полезными в качестве дополнительных средств терапии. Однако далеко не все исследователи с этим согласны. В настоящее время продолжаются активные испытания новых веществ, способных оказывать модифицирующее влияние на течение болезни. К ним относятся лекарственные вещества с противовоспалительным действием и средства, влияющие на амилоидный каскад. Имеющиеся данные позволяют надеяться, что недалеко то время, когда в руках клиницистов окажутся препараты, с помощью которых станет возможным более эффективно воздействовать на течение БА.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fiess K.M., Roberts J.L., Maxwell C.J., Hogan D.B., Smith E.E., Frolkis A. et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2016;1:51–82. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.36>
2. Alzheimer's Association. 2019. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dementia.* 2019;15(3):321–387. <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>.
3. Грмек М.Д. Геронтология. Учение о старости и долголетию. М.: Наука; 1964:132 с. [Grmek M.D. Gerontology. The doctrine of old age and longevity. Moskva: Nauka; 1964:132 p. (In Russian)].
4. Ужегов Г.Н. Рецепты древней медицины. Смоленск: Русич; 1997:464 с. [Uzhegov G.N. Recipes of ancient medicine. Smolensk: Rusich; 1997:464 p. (In Russian)].
5. Бутковский П. Душевные болѣзни, изложенныя сообразно началамъ нынѣшняго учения психіатріи. СПб.: типографія И. Глазунова; 1834:329 с. [Butkovskij P. Mental pain, presented in accordance with the beginnings of the current science of psychiatry. Sankt Peterburg: tipografiya I. Glazunova; 1834:329 p. (In Russian)].
6. Bleuler E. Руководство по психиатрии. Берлин: Изд. товарищества «Врачъ», 1920, Москва: Изд. «Независимая Психиатрическая ассоциация»; 1993:542 с. [Bleuler E. Handbook of Psychiatry. Berlin: Izd. tovarishchestva «Vrach», 1920, Moskva: Izd. «Nezavisimaya Psihiatricheskaya associaciya»; 1993:542 p. (In Russian)].
7. Гиляровский В.А. Психиатрия. М.: Медгиз; 1954:520 с. [Gilyarovskij V.A. Psychiatry. Moskva: Medgiz; 1954:520 p. (In Russian)].
8. Kral V.A., Cahn C., Deutsch M., Mueller H., Solyom L. Procaine (novocain) treatment of patients with senile and arteriosclerotic brain disease. *Can. Med. Assoc. J.* 1962;87:1109–1113. PMC1849821
9. Кербиков О.В., Коркина М.В., Наджаров Р.А., Снежневский А.В. Психиатрия. М.: Медицина; 1968:448 с. [Kerbikov O.V., Korkina M.V., Nadzharov R.A., Snezhnevskij A.V. Psychiatry. Moskva: Medicina; 1968:448 p. (In Russian)].
10. Judge T.G. Drugs and dementia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1976;3(1):81–82. PMC2958728
11. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., Logina I., Milanov I.G., Popescu D.C., Solomon A. Therapeutic use of nigerigoline. *Clin. Drug. Investig.* 2008;28(9):533–52. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>
12. Szatmari S.Z., Whitehouse P.J. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*

- 2003;(1):CD003119. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003119>
13. Lopez-Arrieta J.M., Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;3:CD000147. <https://doi.org/10.1002/14651858.Cd000147>
14. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс; 2007:360 с. [Gavrilova S.I. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease. Moskva: Pul's; 2007:360 p. (In Russian)].
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина Ф.Б., Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Густов А.В. и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии.* 2006;12:48–53. [Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina F.B., Gavrilova S.I., Fedorova Ya.B., Gustov A.V. et al. Tanakan (EGb 761) in the treatment of moderate cognitive impairment (multicenter study). *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2006;12:48–53. (In Russian)].
16. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):131–136. [Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu. The possibilities of drug therapy for vascular cognitive disorders: a critical view and possible compromises. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):131–136. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-131-136>
17. Little A., Levy R., Chuaqui-Kidd P., Hand D. A double-blind, placebo controlled trial of high-dose lecithin in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1985;48(8):736–742. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.8.736>
18. Peters B.H., Levin H.S. Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1979;6:219–221. <https://doi.org/10.1002/ana.410060307>
19. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Сокольник Е.И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа. *Журнал невропатологии и психиатрии.* 1991;91(9):53–58. [Bukatina E.E., Grigor'eva I.V., Sokol'chik E.I. The effectiveness of amiridine in senile dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 1991;91(9):53–58 (In Russian)].
20. Holford N.H., Peace K.E. Results and validation of a population pharmacodynamic model for cognitive effects in Alzheimer patients treated with tacrine. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1992;89(23):11471–11475.
21. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;6:CD001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
22. Конорев М.Р., Крапивко И.И., Соболенко Т.М., Акулёнок А.В., Дорожкина О.П., Солкин А.А. и др. Михаил Давыдович Машковский: вклад в современное лекарствоведение (к 110-летию со дня рождения ученого). *Вестник фармации.* 2018;79(1):95–102. [Konorev M.R., Krapivko I.I., Sobolenko T.M., Akulyonok A.V., Dorozhkina O.P., Solkin A.A., et al. Mikhail Davydovich Mashkovsky: contribution to modern medicine (to the 110th anniversary of the scientist's birth). *Vestnik farmacii.* 2018;79(1):95–102. (In Russian)].
23. Olin J., Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;3:CD001747.
24. Baakman A.C., 't Hart E., Kay D.G., Stevens J., Klaassen E.S., Maelicke A., Groeneveld G.J. First in human study with a pro-drug of galantamine: Improved benefit-risk ratio? *Alzheimer's Dement (NY).* 2016;2(1):13–22. <https://doi.org/10.1016/j.treci.2015.12.003>
25. Cummings J., Froelich L., Black S.E., Bakchine S., Bellelli G., Molinuevo J.L. et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2012;33(5):341–53. <https://doi.org/10.1159/000340056>
26. Dou K.X., Tan M.S., Tan C.C., Cao X.P., Hou X.H., Guo Q.H. et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res. Ther.* 2018;10(1):126. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0457-9>
27. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные расстройства. Применение холина альфосцерата. *Нервные болезни.* 2013;2:3–8. [Parfenov V.A. Vascular cognitive disorders. Application of Choline Alfoscerate. *Nervous diseases.* 2013;2:3–8. (In Russian)].
28. Poirier J., Miron J., Picard C. Pharmacogenomic Approaches to the Treatment of Sporadic Alzheimer Disease using Cholinomimetic Agents. In book: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. 5th edition, published by Elsevier, 2015:51–62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410529-4.00004-8>
29. Wienrich M., Meier D., Ensinger H.A., Gaida W., Raschig A., Walland A., Hammer R. Pharmacodynamic profile of the M1 agonist talsaclidine in animals and man. *Life Sci.* 2001;68(22–23):2593–2600. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01057-8](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01057-8)
30. Nishizaki T., Matsuoka T., Nomura T., Kondoh T., Watabe S., Shiotani T., Yoshii M. Presynaptic nicotinic acetylcholine receptors as a functional target of nefiracetam in inducing a long-lasting facilitation of hippocampal neurotransmission. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2000;1:82–94. <https://doi.org/10.1097/00002093-200000001-00013>
31. Ren K., King M.A., Liu J., Siemann J., Altman M., Meyers C. et al. The alpha7 nicotinic receptor agonist 4OH-GTS-21 protects axotomized septohippocampal cholinergic neurons in wild type but not amyloid-overexpressing transgenic mice. *Neuroscience.* 2007;148(1):230–237. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.05.013>
32. Miyazaki S., Onodera K., Imaizumi M., Timmerman H. Effects of clobenpropit (VUF-9153), a histamine H3-receptor antagonist, on learning and memory, and on cholinergic and monoaminergic systems in mice. *Life Sci.* 1997;61:355–361. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00406-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00406-2)
33. Rockwood K., Beattie B.L. A randomized, controlled trial of linopirdine in the treatment of Alzheimer's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 1997;24(2):140–145. <https://doi.org/10.1017/s031716710002148x>
34. Folch J., Busquets O., Etcheto M., Sánchez-López E., Castro-Torres R.D., Verdagué E. et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J. Alzheimer's Dis.* 2018;62(3):1223–1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-170672>
35. Lynch G., Granger R., Ambros-Ingerson J., Davis C.M., Kessler M., Schehr R. Evidence that a positive modulator of AMPA-type glutamate receptors improves delayed recall in aged humans. *Exp. Neurol.* 1997;145(1):89–92. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6447>
36. Bachurin S., Bukatina E., Lermontova N., Tkachenko S., Afanasiev A., Grigoriev V. et al. Antihistamine agent Dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001;939:425–435. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03654.x>
37. Dysken M., Kuskowski M., Love S. Ondansetron in the treatment of cognitive decline in Alzheimer dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2002;10(2):212–215.
38. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М., 2019:416 с. [Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Vorob'ev S.V. Cognitive disorders: a guide for doctors. Moskva, 2019:416 p. (In Russian)].
39. Grundman M., Capparelli E., Kim H.T., Morris J.C., Farlow M., Rubin E.H. et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. A multicenter, randomized, placebo controlled, multiple-dose, safety and pharmacokinetic study of AIT-082 (Neotrofin) in mild Alzheimer's disease patients. *Life Sci.* 2003;73(5):539–53. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00320-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00320-5)

40. Kontush K., Schekatolina S. Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004;1031:249–262. <https://doi.org/10.1196/annals.1331.025>
41. Ali M.M., Ghouri R.G., Ans A.H., Akbar A., Toheed A. Recommendations for Anti-inflammatory Treatments in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus.* 2019;11(5):e4620. <https://doi.org/10.7759/cureus.4620>
42. Tobinick E.L., Gross H. Rapid improvement in verbal fluency and aphasia following perispinal etanercept in Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2008;8:27. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-27>
43. Howard R., Zubko O., Bradley R., Harper E., Pank L., O'Brien J. et al. Minocycline at 2 Different Dosages vs Placebo for Patients With Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):164–174. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3762>
44. Alam J., Blackburn K., Patrick D. Neflamapimod: Clinical Phase 2b-Ready Oral Small Molecule Inhibitor of p38 α to Reverse Synaptic Dysfunction in Early Alzheimer's Disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2017;4(4):273–278. <https://doi.org/10.14283/jpad.2017.41>
45. Wisniewski T., Goñi F. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):499–507. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.020>
46. Mehta D., Jackson R., Paul G., Shi J., Sabbagh M. Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010–2015. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(6):735–739. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1323868>
47. Honig L.S., Vellas B., Woodward M., Boada M., Bullock R., Borrie M. et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(4):321–330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705971>
48. Ostrowitzki S., Lasser R.A., Dorflinger E., Scheltens P., Barkhof F., Nikolcheva T. et al., SCarlet RoAD Investigators. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2017;9(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0318-y>
49. Tolar M., Abushakra S., Hey J.A., Porsteinsson A., Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res. Ther.* 2020;(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00663-w>
50. Budd-Haeberlein S., Von Hein C., Tian Y., Chalkias S., Muralidharan K.K., Chen T. et al. EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. *Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference: 4–7 December 2019; San Diego.*
51. Hey J.A., Yu J.Y., Versavel M., Abushakra S., Kocis P., Power A. et al. Clinical pharmacokinetics and safety of ALZ-801, a novel prodrug of tramiprosate in development for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin. Pharmacokinet.* 2018;57(3):315–333. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0608-3>
52. Mintun M.A., Lo A.C., Duggan Evans C., Wessels A.M., Ardayfio P.A., Andersen S.W. et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(18):1691–1704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>
53. Cummings J., Lee G., Ritter A., Sabbagh M., Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement (NY).* 2020;6(1):e12050. <https://doi.org/10.1002/trc2.12050>

Поступила 09.08.2021
Принята к печати 21.11.2021