

Новые стратегии диагностики и лечения болезни Альцгеймера: моноклональные антитела к бета-амилоиду

А. А. Пилипович, к.м. н, доцент кафедры
А. Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра нервных болезней института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

New strategies for diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: monoclonal antibodies to beta-amyloid

A. A. Pilipovich, A. B. Danilov

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia



А. А. Пилипович



А. Б. Данилов

Резюме

Болезнь Альцгеймера (БА) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое является наиболее распространенной причиной деменции. В настоящее время в мире насчитывается около 46,8 миллиона человек, страдающих БА. Считается, что число пациентов с БА удваивается почти каждые 20 лет, и все более остро стоит вопрос о своевременном лечении и продлении активной жизни данных пациентов. На сегодняшний день одобрены только пять препаратов для лечения БА, они включают ингибиторы холинэстеразы и антагонисты N-метил-D-аспартата рецепторов (мемантин). К сожалению, их применение обеспечивает временный и неполный симптоматический эффект, может сопровождаться побочными эффектами и не замедляет прогрессирование БА, поэтому крайне актуальна разработка лекарств для более эффективного лечения БА. Лабораторные и клинические исследования говорят о том, что в ближайшем будущем терапия БА станет более направленной на модификацию болезни и вероятно, что БА будет успешно лечиться еще до развития значительных когнитивных нарушений, на пресимптоматическом или доклиническом этапах. Главной терапевтической целью этих исследований является лечение патологического процесса (снижение β -амилоидоза или уменьшение образования нейрофибриллярных клубков) для предотвращения последующей нейродегенерации и возможного когнитивного снижения. В настоящее время, несмотря на всевозможные проблемы, иммунотерапия с введением моноклональных антител к β -амилоиду считается одним из наиболее перспективных подходов к уменьшению степени нейродегенерации.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, нейродегенеративные заболевания, иммунотерапия, моноклональные антитела, β -амилоид.

Summary

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease that is the most common cause of dementia. Currently, there are about 46.8 million people with asthma in the world. It is believed that the number of patients with BA doubles almost every 20 years, and the issue of timely treatment and prolongation of the active life of these patients is becoming ever more acute. Nowadays only five drugs have been approved for the treatment of asthma, they include cholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists (memantine). Unfortunately, their use provides temporary and incomplete symptomatic effect, can be accompanied by side effects and does not slow down the progression of asthma, therefore the development of drugs for more effective treatment of asthma is extremely important. Laboratory and clinical studies suggest that in the near future, AD-therapy will become more focused on disease modification and it is likely that AD will be successfully treated even before significant cognitive impairment develops, at the presymptomatic or preclinical stages. The main therapeutic goal of these studies is the treatment of the pathological process (reduction of β -amyloidosis or reduction of the formation of neurofibrillary tangles) to prevent subsequent neurodegeneration and possible cognitive decline. Currently, despite all sorts of problems, immunotherapy with the introduction of monoclonal antibodies to β -amyloid is considered one of the most promising approaches to reducing the degree of neurodegeneration.

Key words: Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases, immunotherapy, monoclonal antibodies, β -amyloid.

Болезнь Альцгеймера (БА) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое является наиболее распространенной причиной деменции. В настоящее время в мире насчитывается около 46,8 миллиона человек (по состоянию на 2016 год), страдающих БА. Старение населения Земли еще больше усугубит эту проблему и приведет к резкому увеличению числа пациентов с БА. Считается, что число пациентов с БА удваивается почти каждые

20 лет и, следовательно, достигнет 74,7 миллиона в 2030-м и 131,5 миллиона в 2050 году [1]. Прогнозируется, что риск развития деменции БА у лиц 65-летнего возраста в скором будущем составит 10,5%. БА является третьей по частоте причиной инвалидизации и смертности у пожилых людей после сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и злокачественных опухолей. Тем не менее за последние 100 лет с момента диагностики первого случая

БА Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрены только пять препаратов для лечения БА. Эти препараты включают ингибиторы холинэстеразы и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). К сожалению, их применение обеспечивает только временный и неполный симптоматический эффект, может сопровождаться серьезными побочными эффектами и не замедляет прогрессирование

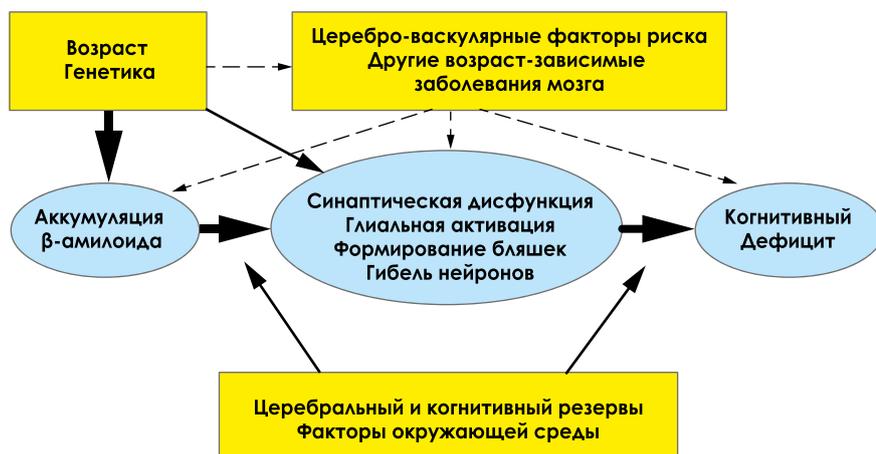


Рисунок 1. Гипотетическая модель патофизиологической последовательности БА [4].

БА [2]. Поэтому крайне актуальна разработка лекарств для более эффективного лечения БА.

Диагностические критерии БА (МКБ-10, DSM-IV, NINDS-ADRDA) основываются на клинических проявлениях и с чувствительностью 81% и специфичностью 70% (для NINDS-ADRDA) позволяют поставить диагноз возможной или вероятной БА только на стадии деменции, для достоверного диагноза необходимы патоморфологические данные, то есть фактически достоверный диагноз ставится посмертно [3]. Однако патологические процессы, приводящие к клиническим проявлениям БА, начинаются многими годами раньше.

Активное изучение патогенеза БА, совершенствование диагностики и внедрение в научную и повседневную клиническую практику новых лабораторных и нейровизуализационных методов привело к тому, что сейчас с 90-процентной чувствительностью и специфичностью можно диагностировать БА на более ранней стадии с помощью специфических маркеров патофизиологического процесса. К этим маркерам относятся:

- определение бета-амиоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с F18-дезоксиглюкозой (ФДГ) и лигандами амилоида (так называемое питтсбургское вещество — PIB);

- волнометрическая магнитно-резонансная томография (МРТ).

Разрабатываются маркеры, отражающие и другие звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, такие как клеточная гибель (маркеры апоптоза), синаптическое повреждение, оксидантный стресс (изопростан), воспаление (цитокины).

Считается, что диагностика на прадормальных стадиях и современное лечение смогут замедлить прогрессирование БА на 50% и значительно уменьшить риск ее развития [4]. Уже признано, что клинические симптомы не всегда нужны для диагностики заболевания — диабет, гипертония, почечная недостаточность, остеопороз обнаруживаются с помощью лабораторных тестов (биомаркеров), а эффективное лечение может предотвратить появление симптомов. Таким образом, мы должны быть открыты идее, что БА можно досрочно диагностировать по наличию биомаркеров БА-процесса, которые будут определять терапию до появления симптомов. Ранняя терапия, опережающая необратимую дегенерацию, на сегодняшний день стала ведущей идеей в лечении БА.

Патогенез БА остается до конца не понятен, очевидно, что он включает сложное взаимодействие многих эндогенных и экзогенных факторов. Учеными всего мира было разработано много гипотез возникновения и развития БА: повреждение β-амилоидом (Аβ), тау-протеином, гибель холинер-

гических нейронов, окислительный стресс, воспаление и др., и каждая имеет свои подтверждения. **Гипотеза Аβ** — патологического каскада лидирует уже многие годы, хотя и претерпевает значительные изменения.

Основными патологическими особенностями БА считаются внеклеточные отложения Аβ в виде сенильных бляшек, интраневральные нейрофибриллярные клубки (НФК) и массивная потеря нейронов. Амилоидные бляшки состоят из агрегированного бета-амилоидного (Аβ) пептида, который начинает депонироваться в мозговой паренхиме за десятилетия перед клинической манифестацией симптомов. Аβ склонен к агрегации, нейротоксичен (вызывает дисфункцию синапсов, нарушение мембран), его агрегаты вызывают воспалительные реакции окружающей микроглии и астроцитов, активируют повреждающие медиаторы, опосредованно вызывают нарушение фосфорилирования и окислительное повреждение нейронов. Накопление нейротоксического агрегированного Аβ — основа амилоидной гипотезы БА, но специфический процесс, с помощью которого Аβ может привести к нейронной смерти, остается неясным.

Исходная гипотеза амилоидного каскада заключалась в том, что «Аβ является основной причиной патологического процесса при болезни Альцгеймера», и в результате отложения Аβ появляются нейрофибриллярные клубочки, происходит гибель клеток, повреждение сосудов и деменция [5]. После десятилетий исследований основная часть результатов продолжает указывать на Аβ как на первичный инициатор комплексного патогенного каскада при БА, но появляется все больше доказательств, что Аβ действует как триггер на ранней стадии заболевания и является необходимым, но недостаточным условием для развития поздней стадии БА [6, 7]. Так, установлено, что у 10–36% когнитивно здоровых людей посмертно обнаруживаются патоморфологические маркеры БА [8], и не ясно, развилась бы у них деменция, если бы они

жили дольше. Вероятно, некоторые люди резистентны к нейропатологическим изменениям альцгеймеровского типа, возможно, из-за наличия большого церебрального резерва, защитных генетических или каких-то других факторов [4].

Современная гипотетическая модель патофизиологической последовательности БА, приводящая к когнитивным нарушениям, изображена на рис. 1.

Эта модель постулирует, что накопление А β является начальным событием в каскаде реакций, далее идут синаптическая дисфункция, активация глии, формирование бляшек и потеря нейронов, в конечном итоге приводящих к формированию когнитивного дефицита. Необходимо еще раз подчеркнуть, что, хотя недавние работы с моделями животных показали, что конкретные формы А β могут вызывать как функциональные, так и морфологические синаптические изменения, остается неизвестным, достаточно ли А β для стимуляции нейродегенеративного процесса при спорадической БА с поздним началом. Возраст и генетика, а также другие специфические факторы организма, такие как мозговой и когнитивный резерв, или другие заболевания мозга могут влиять на реакцию на А β и (или) темп прогрессирования клинических проявлений БА.

В течении БА выделяют ряд стадий (рис. 2). БА начинается с длительного бессимптомного периода, в течение которого прогрессирует патофизиологический процесс. У пациентов, находящихся в преклинической стадии БА, прогнозируема клиническая прогрессия, которая сначала проходит продромальный этап, характеризующийся определенными биомаркерами и легкими когнитивными симптомами (недостаточной выраженности, чтобы влиять на функционирование), затем болезнь достигает стадии деменции. Люди с биомаркерами свидетельствами раннего БА — патологического процесса подвергаются повышенному риску развития когнитивных и поведенческих нарушений и прогрессирования до деменции.

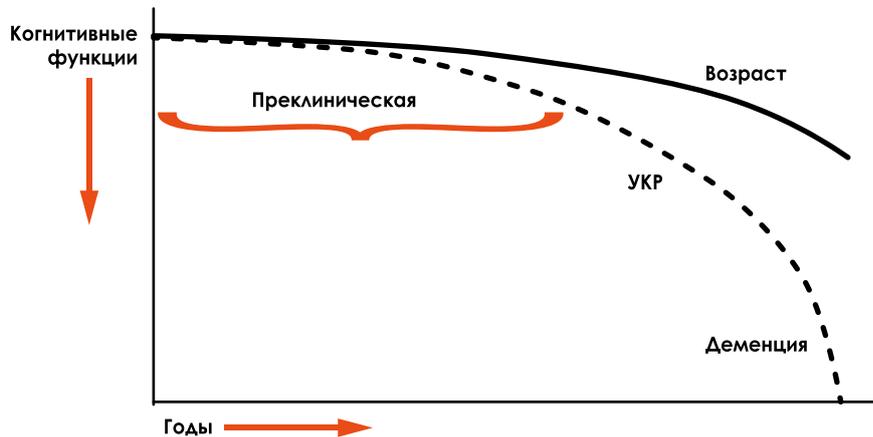


Рисунок 2. Стадии болезни Альцгеймера [4].

Преклиническая стадия БА предшествует умеренным когнитивным нарушениям (УКР) и включает:

- всех бессимптомных носителей с аутосомно-доминантными мутациями;
- бессимптомных биомаркер-положительных пожилых людей, подверженных риску прогрессирования УКР альцгеймеровского типа и БА;
- биомаркер-положительных людей с легким когнитивным снижением по сравнению с их исходным уровнем, которое превышает ожидаемое при типичном старении, но еще не соответствует критериям УКР.

Надо понимать, что не все люди с биомаркерными доказательствами БА-патофизиологического процесса перейдут в клиническую фазу болезни. Степень, в которой биомаркеры БА-процесса предсказывают последующий клинический курс когнитивно-сохранного человека, еще предстоит выяснить. Очевидно, что у некоторых из этих людей никогда в жизни не проявятся клинические симптомы. Трудность ранней диагностики БА заключается в том, что еще не найдена прочная связь между появлением какого-либо конкретного биомаркера у бессимптомных индивидуумов и последующим появлением клинической симптоматики.

Таким образом, важно точнее определять доклинический этап развития БА, найти факторы, которые наилучшим образом прогнозируют появление клинических нарушений и прогрессирования до деменции, выявить био-

маркеры, определяющие лиц, которые получают пользу от раннего вмешательства. Если мы сможем окончательно определить риск развития деменции БА и курс клинической прогрессии у людей без деменции или УКР с текущим БА — патоморфологическим процессом, мы получим возможность болезнь-модифицирующей терапии.

Лечение БА на сегодня остается преимущественно симптоматическим, то есть не замедляющим прогрессирование заболевания. Приложено много усилий для разработки препаратов, способных влиять на течение нейродегенерации и ее патогенез, и некоторые из представленных в табл. 1 групп препаратов, возможно, близки к данной цели.

Пептиды А β уже давно считаются потенциальной мишенью для терапии БА, и это направление последние 20 лет доминирует в исследованиях новых препаратов [9]. Самой очевидной стратегией антиамилоидной терапии является снижение продуцирования А β путем воздействия на β - и γ -секретазу [10]. Главной проблемой этого направления оказалась безопасность лечения. При воздействии на γ -секретазу нежелательные побочные эффекты (НЯ) неизбежны из-за ее физиологических субстратов, например, нарушение синтеза сигнального белка Notch [11–13], необходимого для протекания ряда нормальных биологических процессов. Сходным образом затруднено воздействие на β -секретазу из-за побочных эффектов, таких как слепота и пр. [14]. Что еще более важно, при

Таблица 1
Основные направления терапии БА

Механизм действия	Группы препаратов
Холинергическое	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: донепезил, ривастигмин, галантамин
Нейропротективное	Антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) Другие препараты с предполагаемым нейропротективным эффектом: эстрогены, витамин Е, гинкго билоба, церебролизин и пр.
Влияние на амилоидогенез	Ингибиторы ферментов: • b-секретазы (BACE 1 типа); • g-секретазы Липостатины
Иммунное	Активная иммунотерапия — вакцины Пассивная иммунотерапия — антитела к амилоидному белку

спорадических случаях у большинства пациентов с БА совершенно не объяснимо гиперпродукция белка-предшественника амилоида. Кроме того, изоформы Аβ могут быть необходимы для эндогенной регуляции высвобождения нейротрансмиттера в синапсах гиппокампа [15]. Таким образом, разработка препаратов на основе ингибирования продукции Аβ сталкивается с множеством проблем.

Альтернативным путем является избавление от Аβ с помощью иммунотерапии. Разрабатываются два направления: активная иммунотерапия с помощью вакцин, стимулирующих выработку собственных антител, и пассивная — с введением экзогенных антител.

Преимуществом активной иммунотерапии является долгосрочное производство антител после краткосрочного введения лекарственного средства при ограниченной стоимости, недостатками — вероятность непоследовательного иммунного ответа или вообще его отсутствие, особенно у пожилых людей, и побочные реакции, которые также могут быть долгосрочными, если основаны на иммунологии. Первая активная вакцина AD (AN1792), разработанная ELAN, показала положительный результат в виде уменьшения когнитивных нарушений. Однако ее исследование было остановлено из-за серьезных побочных эффектов: у 6% участников лечения развился опосредуемый Т-клетками менингоэнцефалит [16–18]. Вторичные вакцины ACC-001 [19–21] и CAD106 [22, 23] имели более специфичное действие и меньше побочных эффектов [24, 25]. В итоге CAD106 оказалась единствен-

ной вакциной, которая перешла к испытаниям в фазе III и была выбрана для исследования гомозигот по АПОЕ ε4 в отношении профилактики БА [26].

В отличие от активной вакцинации, пассивная иммунизация имеет преимущества: обеспечивает последовательные титры антител и позволяет контролировать нежелательные явления, вовремя прекратив лечение. Основными недостатками моноклональных антител (мАβ) являются необходимость повторных введений и дорогое производство. За последние 15 лет были разработаны несколько мАβ для связывания и удаления Аβ, и препараты уже проходят клинические испытания:

- Bapineuzumab (Pfizer / Johnson & Johnson) [27, 28];
- Crenezumab (Genentech) [29–31];
- Solanezumab (Eli Lilly) [32, 33];
- Ponezumab (Johnson & Johnson / Pfizer) [34–36];
- Gantenerumab (Hoffman – La Roche) [37, 38];
- BAN2401 (BioArctic Neuroscience, AB / Eisai Co.) [39];
- Aducanumab (Biogen) [40].

Хотя тестирование мАβ сопряжено с частыми неудачами и трудностями в интерпретации результатов, полученный опыт дает важные подсказки, позволяющие разработать лучшие методы лечения. Пассивная иммунотерапия также не лишена проблем: уже выявлено несколько антител к мАβ. В плане побочных эффектов пассивная иммунотерапия смогла преодолеть ряд недостатков активной, но и здесь не обошлось без нежелательных явлений, наиболее значимые и спе-

цифические из них — структурные аномалии, выявляемые при нейровизуализации мозга и связанные с амилоидом, так называемые *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* (ARIA). Это признаки воспаления и отека (ARIA-E), микрокровоотечений и гемосидероза (ARIA-H) в зоне амилоидных бляшек, найденные при МРТ [41].

Неудача в клинических испытаниях постигла довольно много препаратов, например, небольшую Аβ-связывающую молекулу scyllo-inositol [42] и tramiprosate [43–45]. Отрицательные результаты естественно вызвали сомнения в правильности Аβ-теории, но частично их можно объяснить следующим образом:

- стандарты для определения амилоидной положительности не до конца разработаны;
- чувствительные методы оценки для выявления изменений в продромальной стадии БА только недавно найдены;
- терапия начата на развернутой стадии, необходимо более раннее применение мАβ;
- нацеливание только на одну функциональную часть Аβ, тогда как мишенью терапии могут быть различные фрагменты амилоида [46, 47];
- дозировка мАβ должна быть выше;
- недостаточно разработаны схемы титрации мАβ для достижения высоких доз без нежелательных явлений;
- низкая проникающая способность мАβ — только 0,1% проходит через гематоэнцефалический барьер.

Необходимо подчеркнуть, что получены ряд положительных результатов, вселяющих надежду. Даже неудавшаяся фаза III (EXPEDITION3) исследования препарата Solanezumab демонстрирует неплохие показатели терапии, полученные по суммарным оценкам шкалы клинической деменции (Clinical Dementia Rating), краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) и шкале повседневной активности и жизнедеятельности (Activities of Daily Living) [48, 49]. Перспективными считаются исследования Aducanumab

и Gantenerumab — человеческих моноклональных антител, которые должны вызывать меньше нежелательных иммунологических реакций.

Aducanumab — это рекомбинантное мАβ, полученное от пожилых здоровых доноров. Препарат воздействует на агрегированные формы Аβ, включая растворимые олигомеры и нерастворимые фибриллы, откладывающиеся в амилоидных тромбоцитах. Клиническое плацебо-контролируемое исследование данного препарата (PRIME, фаза Ib) показало дозозависимое уменьшение накопления Аβ и небольшое замедление прогрессирования когнитивных симптомов на фоне терапии, найдена положительная корреляция между уровнем Аβ головного мозга и клиническим обострением болезни, что оценивалось по выраженности деменции. Из нежелательных явлений в исследовании довольно часто выявлялись амилоид — специфичные аномалии — микрокровоизлияния и отек мозговой ткани, частота их возникновения зависела от дозы препарата и статуса ApoE 4 у пациентов. В большинстве случаев эти явления наблюдались в начале терапии, проходили бессимптомно (через 4–12 недель) или с незначительными симптомами, не требовали лечения и введение препарата продолжалось с пониженной дозировкой [35, 36, 37].

Gantenerumab — полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает агрегированный Аβ и удаляет Аβ-бляшки благодаря рецепторно-опосредованному фагоцитозу. Клиническое плацебо-контролируемое исследование препарата (SCarlet RoAD, III фаза) показало, что его применение связано с дозозависимым снижением в спинномозговой жидкости биомаркеров, отражающих основные патологические процессы при БА: гиперфосфорилиацию тау, нейрональную и аксональную дегенерацию, синаптическую дисфункцию. Дозозависимые эффекты, наблюдаемые при анализе отдельных клинических и биомаркерных конечных точек, показывают, что для достижения клинической эффективности нужны более высокие дозы препарата. Анализ группы пациентов с быстрым

прогрессированием БА также свидетельствует о дозозависимом эффекте [36]. Итак, в настоящее время, несмотря на всевозможные проблемы, иммунотерапия все еще может оказаться лучшим подходом к уменьшению степени нейродегенерации [50].

В рутинной клинической практике фармакотерапия деменций основывается на двух группах препаратов с доказанной клинической эффективностью: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ), которые восстанавливают холинергический дефицит, и антагонист НМДА-рецепторов к глутамату — мемантин (Мемантал), обладающий способностью уменьшать выраженность эксайтотоксичности. Холинергический дефицит и феномен глутаматной эксайтотоксичности характерны для деменций разной этиологии и прежде всего БА. Поэтому препараты данных групп широко применяются в клинической практике как в виде монотерапии, так и совместно. Считается, что комбинированная терапия мемантином и ИХЭ оказывает максимально выраженный положительный эффект, поскольку показано, что они действуют синергично. При наличии клинического эффекта и отсутствии противопоказаний лечение данными препаратами проводится пожизненно.

Препарат мемантин (Мемантал) является неконкурентным потенциалзависимым антагонистом NMDA-рецепторов с низкой и средней аффинностью, и этот механизм действия особенно интересен с точки зрения возможного нейропротекторного эффекта. Мемантин связывается преимущественно с открытыми кальциевыми каналами, управляемыми NMDA-рецепторами, в состоянии покоя и блокирует поток ионов, уменьшая негативное влияние патологически повышенного уровня глутамата. При полной деполяризации мембраны мемантин удаляется из канала, что обеспечивает нормальную синаптическую передачу. Таким образом, он может препятствовать гибели клетки, то есть оказывать нейропротекторный эффект. Доклинические исследования Мемантина на клеточных культурах продемонстрировали следующие нейропротекторные свойства:

- предотвращение гибели корковых, гиппокампальных, мезенцефальных и мозжечковых нейронов, вызванной токсическим действием глутамата, показано на культурах;
- защиту холинергических нейронов от повреждения, связанного с эксайтотоксическим эффектом, действием β-амилоида, митохондриальной дисфункцией и нейровоспалительным процессом;
- уменьшение аномального гиперфосфорилирования тау-протеина и препятствие образованию нейрофибриллярных клубочков, характерных для БА [51].

Клиническая эффективность мемантина при БА подтверждена в большом количестве клинических исследований. В 2006 году часть из них вошли в мета-анализ Кокрана (12 рандомизированных контролируемых исследований) [52], который показал превосходство мемантина над плацебо при терапии легкой, умеренной и умеренной, тяжелой БА [53]. В 2015 году был проведен еще один мета-анализ с участием девяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований монотерапии мемантином (в сумме 2433 пациента с БА) [54–63]. Было показано, что препарат [64] снижает степень выраженности когнитивных нарушений (в том числе внимания, узнавания, речи, зрительно-пространственных функций) и степень деменции в целом, эффективен в плане поведенческих нарушений (уменьшение ажитации, агрессии, психоза), повышает повседневную активность и улучшает общее состояние пациентов, кроме того, он хорошо переносится пациентами (процент отказа от лечения, количество и выраженность НЯ сопоставимы с плацебо).

Из проведенного анализа сделан вывод, что мемантин можно эффективно использовать в качестве монотерапии БА, а также при отсутствии или неадекватном эффекте терапии ИХЭ, при их непереносимости и (или) наличии противопоказаний к назначению (например, при нарушении проводимости сердца или синдроме слабости синусового узла). Препарат в настоящее время официально одобрен FDA для лечения БА средней и тяжелой степени тяжести.

Меманталь — один из дженериков мемантина, зарегистрированный в России. Его терапевтическая эквивалентность оригинальному мемантину а также отсутствие различий в спектре и частоте побочных эффектов были показаны в нескольких клинических исследованиях [65, 66]. С учетом фармакоэкономического аспекта применение Меманталя в клинической практике позволит повысить доступность базисной

терапии деменций, при этом не теряя клинической эффективности. Наши клинический опыт применения препарата Меманталь также подтверждает данные об клинически эквивалентном, то есть на практике мало отличимом действии в сравнении с оригинальным препаратом. Это имеет значение для пациентов с БА, поскольку имеются сообщения о снижении эффекта при переводе на некоторые другие дженерики мемантина.

Лабораторные и клинические исследования говорят о том, что терапия БА станет более направленной на модификацию болезни. Исследования с трансгенными моделями мышей предполагают, что Аβ-модифицирующая терапия может иметь ограниченный эффект после начала дегенерации нейронов. Несколько недавних клинических испытаний, включающих стадии легкой или умеренной деменции, не продемонстрировали клинической пользы (даже при установлении биомаркеров или вскрытий, свидетельствующих о снижении уровня Аβ). Ученые переходят к клиническим испытаниям на более ранних этапах болезни — на стадии УКР. Вполне вероятно, что БА будет успешно лечиться именно до развития значительных когнитивных нарушений, на пресимптоматическом или доклиническом этапах. Планируются исследования по профилактике, включающие «нормальных» / бессимптомных людей или пациентов с легкими когнитивными нарушениями, с тем, чтобы задержать развитие полномасштабных клинических симптомов. Главная терапевтическая целью этих исследований — лечение патологического процесса (снижение β-амилоидоза или уменьшение образования нейрофибриллярных клубков) для предотвращения последующей нейродегенерации и возможного когнитивного снижения. В клинической практике в настоящее время препаратами выбора для терапии БА считаются ИХА и антагонист НМДА-рецепторов к глутамату — мемантин. Эти препараты рекомендуются как для монотерапии, так и для совместного применения при легкой, умеренной и тяжелой степенях БА.

МЕМАНТАЛЬ®

мемантин



СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ

Мемантин из Западной Европы в несколько раз экономичней оригинального мемантина*

- ◆ Исследование по биофармацевтической эквивалентности проведены независимой компанией в Европе на сверхточном спектрометре¹
- ◆ Терапевтическая (клиническая) эквивалентность показана в рандомизированных исследованиях с оригинальным мемантином²
- ◆ Получено разрешение для продажи в Великобритании, Германии, Голландии, Португалии и Франции³



Произведено: Сан Бюи де Лобергат, Испания «Синтон Испания ЛС»

* Расчет по данным цен с <https://APTEKA.RU> от 17.01.2018 г.

¹ Data on file Quinta Analytica Liselijn Wisman 2012

² Ширьев О.Ю., Шаповалов Д.Л., Полозова Т.М. и др. Применение Мемантала и оригинального мемантина при умеренной и тяжелой деменции вследствие болезни Альцгеймера: клинический и фармакоэкономический аспекты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (2).

³ Data on file. Synthon BV Official letter written by Daisyvan der Heijden 01/11/2017

Рег. номер ЛП009824. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Имеется противопоказание, перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.



Список литературы

1. Ali G-C, Guerchet M, Wu Y-T, Prince M, Prina M. Chapter 2: The global prevalence of dementia. In: Prince M, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M, editors. *The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2015. p. 10–29.
2. Xiaoguang Du, Xinyi Wang and Meiyu Geng. Alzheimer's disease hypothesis and related Therapies. Du et al. *Translational Neurodegeneration*. 2018; 7: 2.
3. Емелин А. Ю. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (4): 5–8.

4. Sperling R. A., Aisen P. S., Beckett L. A., Bennett D. A., Craft S., Fagan A. M., Ivatsubo T., Jack C. R., Kaye J., Montine T. J., Park D. C., Reiman E. M., Rowe C. C., Siemer S. E., Stern Y., Yaffe K., Carrillo M. C., Thies B., Morrison-Bogorad M., Wagster M. V., Phelps C. H. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease *Alzheimers Dement*. 2011; 7 (3): 280–292.
5. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992; 256 (5054): 184–185.
6. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nat Neurosci*. 2015; 18 (6): 800–806.
7. Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang YJ. A systemic view of Alzheimer disease — insights from amyloidbeta metabolism beyond the brain. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13 (10): 612–623.
8. Bennett D. A., Schneider J. A., Arvanitakis Z., Kelly JF, Aggarwal NT, Shah RC, Wilson RS. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006; 66 (12): 1837–1844.
9. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR Jr, Jones RW, Morris JC, Raskin J, Dowsett SA, Scheltens P. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther*. 2016; 8: 39.
10. Vassar R, Citron M. Abeta-generating enzymes: recent advances in beta- and gamma-secretase research. *Neuron*. 2000; 27 (3): 419–22.
11. van Es JH, van Gijn ME, Riccio O, van den Born M, Vooijs M, Begthel H, Cozijnsen M, Robine S, Winton DJ, Radtke F, Clevers H. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature*. 2005; 435 (7044): 959–963.
12. Olry A, Chastagner P, Israël A, Brou C. Generation and characterization of mutant cell lines defective in gamma-secretase processing of notch and amyloid precursor protein. *J Biol Chem*. 2005; 280 (31): 28564–71.
13. Tarassishin L, Yin Yi, Bassif B, Li YM. Processing of notch and amyloid precursor protein by gamma-secretase is spatially distinct. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101 (49): 17050–17055.
14. Klaver DW, Wilce MC, Cui H, Hung AC, Gasperini R, Foa L, Small DH. Is BACE1 a suitable therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease? Current strategies and future directions. *Biol Chem*. 2010; 391 (8): 849–59.
15. Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E, Slutsky I. Amyloid-beta as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses. *Nat Neurosci*. 2009; 12 (12): 1567–1576.
16. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo JM. Clinical effects of Abeta immunization (AN 1792) in patients with AD in AN interrupted trial. *Neurology*. 2005; 64 (9): 1553–1562.
17. Bayer AJ, Bullock R, Jones RW, Wilkinson D, Paterson KR, Jenkins L, Millais SB, Donoghue S. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN 1792) in patients with AD. *Neurology*. 2005; 64 (1): 94–101.
18. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008; 372 (9634): 216–23.
19. Arai H, Suzuki H, Yoshiyama T: Vanutide cridifac and the QS-21 adjuvant in Japanese subjects with mild to moderate Alzheimer's disease: Results from two phase 2 studies. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12: 242–254.
20. Pasquier F, Sadowsky C, Holstein A, Leterme Gle P, Peng Y, Jackson N, et al. Two phase 2 multiple ascending-dose studies of vanutide cridifac (ACC-001) and QS-21 adjuvant in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2016; 51: 1131–1143.
21. van Dyck CH, Sadowsky C, Le Prince Leterme G, Booth K, Peng Y, et al. Vanutide cridifac (ACC-001) and QS-21 adjuvant in individuals with early Alzheimer's disease: Amyloid imaging positron emission tomography and safety results from a phase 2 study. *J Prev Alzheimers Dis* 2016; 3: 75–84.
22. Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, Vostiar I, Vitaliti A, Sovago J, et al. Long-term treatment with active Abeta immunotherapy with CAD 106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7: 23.
23. Winblad B, Andreasen N, Minthorn L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, et al. Safety, tolerability, and antibody response of active Abeta immunotherapy with CAD 106 in patients with Alzheimer's disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *Lancet Neurol* (2012); 11: 597–604.
24. Montoliu-Gaya L, Villegas S. Abeta-immunotherapeutic strategies: a wide range of approaches for Alzheimer's disease treatment. *Expert Rev Mol Med* 2016; 18: e13.
25. Sarazin M, Dorothee G, de Souza LC, Aucouturier P. Immunotherapy in Alzheimer's disease: Do we have all the pieces of the puzzle? *Biol Psychiatry* 2013; 74: 329–332.
26. Reiman EM, Langbaum JB, Fleisher AS, Caselli RJ, Chen K, Auytayanont N, et al. Alzheimer's Prevention Initiative: A plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *J Alzheimers Dis*. 2011; 26 (suppl 3): 321–329.
27. Laskowitz DT, Kolls BJ. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2010; 74 (24): 2026.
28. Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Doody R, van Dyck CH, Mulnard R, Barakos J, Gregg KM, Liu E, Lieberburg I, Schenk D, Black R, Grundman M. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2009; 73 (24): 2061–2070.
29. Cummings J, Cho W, Ward M, Friesenhahn M, Brunstein F, Honigberg L, et al. (2014): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of crenezumab in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Presented at Alzheimer's Association International Conference (AAIC), Copenhagen, Denmark, July 16, 2014.
30. Salloway S, Cho W, Clayton D, Honigberg L, Rabe C, Friesenhahn M, et al. (2014): Amyloid PET imaging results from a study to evaluate the impact of crenezumab on fibrillar amyloid in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Presented at Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD), Philadelphia, PA, November 20, 2014.
31. Honigberg L, Clayton D, Cho W, Rabe C, Friesenhahn M, Ward M, et al. (2014): Biomarker results from the crenezumab anti-Ab phase 2 biomarker trial. Presented at Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD), Philadelphia, PA, November 20–22, 2014.
32. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Ivatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. (2014): Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370: 311–321.
33. Farlow M, Arnold SE, van Dyck CH, Aisen PS, Snider BJ, Porsteinsson AP, et al. (2012): Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 8: 261–271.
34. Landen JW, Zhao Q, Cohen S, Borrie M, Woodward M, Billing CB Jr, Bales K, Alvey C, McCush F, Yang J, Kupiec JW, Bednar MM. Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate Alzheimer disease: a phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Clin Neuropharmacol*. 2013; 36 (1): 14–23.
35. Burstein AH, Zhao Q, Ross J, Styren S, Landen JW, Ma WW, McCush F, Alvey C, Kupiec JW, Bednar MM. Safety and pharmacology of ponezumab (PF-04360365) after a single 10-minute intravenous infusion in subjects with mild to moderate Alzheimer disease. *Clin Neuropharmacol*. 2013; 36 (1): 8–13.
36. La Porte SL, Bollini SS, Lanz TA, Abdiche YN, Rusnak AS, Ho WH, Kobayashi D, Harrabi O, Pappas D, Mina EW, Milici AJ, Kawabe TT, Bales K, Lin JC, Pons J. Structural basis of C-terminal beta-amyloid peptide binding by the antibody ponezumab for the treatment of Alzheimer's disease. *J Mol Biol*. 2012; 421 (4–5): 525–536.
37. Ostrowitzki S, Deptula D, Thurjell L, Barkhof F, Bohrmann B, Brooks DJ, et al. (2012): Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Arch Neurol* 69: 198–207.
38. Lasser R, Ostrowitzki S, Scheltens P, Booda M, Dubois B, Dorflinger E, et al. (2015): Efficacy and safety of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease: Results from scarlet road — a global, multicenter trial. *Alzheimers Dement* 11 (suppl): 331–332.
39. Logovinsky V, Saffin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. (2016): Safety and tolerability of BAN2401 — a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective Abeta antibody. *Alzheimers Res Ther* 8: 14.
40. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulska A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 537 (7618): 50–56.
41. Carlson C, Siemers E, Hake A, Case M, Hayduk R, Suhy J, Oh J, Barakos J. Amyloid-related imaging abnormalities from trials of solanezumab for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016; 2: 75–85.
42. Salloway S, Sperling R, Keren R, Porsteinsson AP, van Dyck CH, Tariot PN, Gilman S, Arnold D, Abushakra S, Hernandez C, Crans G, Liang E, Quinn G, Bairu M, Pastrak A, Cedarbaum JM. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2011; 77 (13): 1253–1262.
43. Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, Duong A, Suhy J, Oh J, Lau WC, Sampalis J. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease — a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphastudy). *Arch Med Sci*. 2011; 7 (1): 102–111.
44. Greenberg SM, Rosand J, Schneider AT, Creed Pettigrew L, Gandy SE, Rovner B, Fitzsimmons BF, Smith EE, Edip Gurol M, Schwab K, Laurin J, Garceau D. A phase 2 study of tramiprosate for cerebral amyloid angiopathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; 20 (4): 269–274.

45. Gervais F, Paquette J, Morissette C, Krzykowski P, Yu M, Azz M, Lacombe D, Kong X, Aman A, Laurin J, Szarek WA, Tremblay P.. Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging*. 2007; 28 (4): 537–547.
46. Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10 (9): 698–712.
47. Nie Q, Du XG, Geng MY. Small molecule inhibitors of amyloid beta peptide aggregation as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*. 2011; 32 (5): 545–551.
48. Karran E. Recent trial shows that solanezumab has disease modifying effects. *BMJ*. 2015; 351: h4528.
49. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, Dowsett SA, Pontecorvo MJ, Dean RA, Demattos R. Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement*. 2016; 12 (2): 110–120.
50. Barrera-Ocampo A, Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47 (4): 203–212.
51. Li L, Sengupta A, Haque N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer's type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Letters*. 2004; 566 (1–3): 261–269.
52. McShane R, Areosa-Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006; 2: CD003154
53. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984; 141 (11): 1356–1364.
54. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0123289.
55. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2003; 348 (14): 1333–1341.
56. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2006; 14 (8): 704–715
57. Bakchine S, Loff H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2007; 11 (4): 471–479.
58. van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E, Memantine MEMMDSG. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2007; 21 (2): 136–143.
59. Schmidt R, Ropele S, Pendl B, Ofner P, Enzinger C, Schmidt H, et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008; 79 (12): 1312–1317.
60. Kitamura S, Homma A, Nakamura Y. Late phase II study of memantine hydrochloride, a new NMDA receptor antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Jpn J Geriatr Psychiat*. 2011; 22 (4): 453–463.
61. Nakamura Y, Homma A, Kitamura S, Yoshimura I. Phase III study of memantine hydrochloride, a new NMDA receptor antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Jpn J Geriatr Psychiat*. 2011; 22 (4): 464–473.
62. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2012; 366 (10): 893–903.
63. Wang T, Huang Q, Reiman EM, Chen K, Li X, Li G, et al. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33 (5): 636–642.
64. Li L, Sengupta A, Haque N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer's type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Letters*. 2004; 566 (1–3): 261–269.
65. Куташов В. А., Самсонов А. С. Комплаентность и качество терапии болезни Альцгеймера при приеме мемантала. *РМЖ*. 2014; 22: 1603–1605.
66. Ширяев О. Ю., Шаповалов Д. Л., Полозова Т. М., Гончарова О. В., Кузнецова Н. А., Черенкова Е. В., Федорова Е. Ю. Сравнение эффективности и безопасности мемантала и оригинального препарата мемантин при легкой и умеренной деменции при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015; 115 (10): 56–61.

Для цитирования. Пилипович А. А., Данилов Ал. Б. Новые стратегии диагностики и лечения болезни Альцгеймера: моноклональные антитела к бета-амилоиду // *Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия»*. — 2019. — Т. 1. — 2 (377). — С. 35–42.

Организаторы:




АССОЦИАЦИЯ НАРКОЛОГОВ



ЦИКЛ РЕГИОНАЛЬНЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ

Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход

- Междисциплинарные проблемы психиатрической науки и практики
- Современные стратегии фармакотерапии психических расстройств
- Преодоление истинной и ятрогенной фармакорезистентности
- Проблема побочных эффектов психофармакотерапии
- Тревога и депрессия: актуальные вопросы лечения и профилактики
- Возможности фармакотерапии когнитивных расстройств и деменций
- Новые подходы к лечению пациентов с пограничными психическими расстройствами
- Химические и нехимические аддикции: международные классификационные системы и доказательная фармакотерапия
- Современные стратегии в лечении эпилепсии

Контакты:

Погунова Алевтина
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб.194
pn-conference@ctogroup.ru

Технический организатор
ЭКСПОКОН
www.pn-conference.ru



КАЗАНЬ
14-15 МАРТА 2019



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
30-31 МАЯ 2019



СТАВРОПОЛЬ
10-11 ОКТЯБРЯ 2019



КРАСНОДАР
14-15 НОЯБРЯ 2019