

БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР

НОВОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО И ДИАГНОСТИКАТА



г-р Барбара Вучкова,
г-р Янка Грънчарова,
г-р Кристина Димитрова,
г-р Светлана Тодорова, доц. г-р Мария Димитрова

Отделение по нервни болести, УМАЛСМ „Н. И. Пирогов“

Болестта на Алцхаймер (БА) е най-честото невродегенеративно заболяване, водещо до прогресивна мозъчна атрофия и развитие на дементен синдром с постепенен спад в когницията, поведенческите и социалните умения, ограничаващо самостоятелното функциониране. От приблизително 50 млн. души по цял свят с деменция, се смята, че 60-70% имат БА. Очаква се този брой да се удвоява на всеки 5 години, като през 2050 г. да достигне до 152 млн. души^[1].

Клиничната картина

БА е най-честата причина за развитие на дементен синдром при пациенти над 65 години. Първите симптоми обикновено са свързани с промени в паметта, предимно за близки събития, неспособност за ефективно кодиране и съхраняване на нова информация, проблеми в изразяването и общуването^[2]. Това е в съответствие с обширната патология, която се появява най-рано в структури на медиалния темпорален лоб, които са свързани с епизодичната памет^[3]. Други съпътстващи признаци могат да бъдат промяна в настроението, затруднено планиране и организиране, нарушено внимание, концентрация, затруднено справяне с ежедневни и професионални ангажименти. От привидно безобидни паметови

ЦЕЛ НА НАСТОЯЩАТА ОБЗОРНА СТАТИЯ Е ДА СЕ ОБОБЩЯТ НЯКОИ НОВИ НАУЧНИ данни относно диагнозата на БА, етиологията и патогенезата на заболяването, одобрените до този момент медикаменти и да се подчертае нуждата от скорошно развитие на молекули, които биха могли да предотвратят или лекуват БА.

БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР (БА) е най-честата причина за деменция в световен мащаб, като разпространението продължава да расте отчасти поради застаряването на населението. Този невродегенеративен болестен процес се характеризира класически с два отличителни белега – отлагане на β -амилоидни плаки и неврофибриларни преплитания от хиперфосфорилиран тау. БА се счита за мултифакторно заболяване, като до този момент са приети две основни хипотези като вероятни причини за развитие на болестта – холинергична и амилоидна хипотеза. Освен това няколко рисков фактора, като напреднала възраст, генетични фактори, травми на главата и други, играят роля в патогенезата на заболяването. Окончателната диагноза на БА изисква оценка на мозъчната тъкан чрез биопсия или аутопсия. Диагнозата “вероятна” и “възможна” БА се основава на цереброспинални и образни биомаркери в комбинация с няколко сравнително нови клинични критерия. Към днешна дата изследователските цели са фокусирани върху разбирането на патологията на БА (анормалния метаболизъм на тау протеина, β -амилоид, възпалителния отговор и увреждането от холинергични и свободни радикали) с цел разработване на лечение, което да спре или да модифицира хода на БА.

промени, клиниката прогресира в рамките на 10-12 години и води до невъзможна самостоятелност, бедна реч, затруднения в самообслужването, храненето и поддържане на елементарни хигиенни навици.

При малка част от случаите клиниката на болестта протича атипично, т.нар. атипична БА. Атипичните варианти биват – заден вариант,

логопеничен и фронтален вариант. При задния (окципито-темпорален, бипариетален) вариант доминира в клиничната картина ранната промяна на зрително-пространствена дезориентация, зрителна агнозия, затруднение в разпознаването на символи и лица, синдром на Герстман, игнориране на едната част на зрителното поле или стимули. При логопеничния вариант доминира

Ключови думи:

болест на Алцхаймер, деменция, β -амилоидни плаки, хиперфосфорилиран тау

затруднението в извличането на глуми, докато във фронталния вариант водещи са поведенческите нарушения, апатия и промяна в социалното поведение.

Патоморфология и патогенеза

Патоанатомично при БА се откриват екстрацелуларни амилоидни плаки, съставени от централно разположен амилоид – амилоид бета протеин (Аβ), изграден от 42-43 аминокиселини. Анормалното разграждане на прекурсорния протеин – Amyloid Precursor Protein (APP), чрез последователна протеолиза от β и γ секретазы, води до образуване на Аβ със склонност за агрегация и образуване на плаки^[5]. Аβ играе основна роля в невротоксичността и следователно натрупването на по-плътни плаки в хипокампуса, амигдалата и мозъчната кора може да предизвика стимулиране на астроцити и разрастване на микроглия, увреждане на аксони и дендрити и загуба на синапси. Всичко това води до един неизменен когнитивен спад^[6].

Интрацелуларно се установяват неврофибрилерни структури, съставени от чифтни спираловидни филаменти, съдържащи анормално фосфорилиран тау протеин. Преди лекционно са засегнати пирамидните клетки в неокортекса, хипокампа, енториалния кортекс и някои подкоркови структури^[6]. В резултат на патологичните промени се стига до увреда на дендритите, аксонните окончания и загубата на синапси с невронна дегенерация. Настъпва дефицит на холинерегичната медиация със снижаване на активността на холинацетилтранс-

феразата в хипокампа и мозъчната кора^[6]. Поради съществената роля на Асн в когнитивната функция, беше предложена холинерегична хипотеза за БА. В мозъка Асн участва в няколко физиологични процеса като памет, внимание, сензорна информация, учене и други критични функции. Установено е, че при БА е налице дегенерация на холинерегичните неврони, което води до спад в когнитивните функции. Проучванията показват, че холинерегичната синаптична загуба и образуването на амилоидни фибрили са свързани с невротоксичността на Аβ олигомерите и с взаимодействията между Асн и Аβ пептида. Допълнителни фактори също допринасят за прогресията на БА, като например намаляване на никотиновите и мускариновите Асн рецептори, разположени върху пресинаптичните холинерегични терминали^[7].

В патогенезата на БА се спряза участието на множество гени и генни мутации, кодиращи ключови протеини. Амилоиден прекурсорен протеин (APP) е трансмембранен протеин, подложен на протеолитично разцепване от α-, β- и γ-секретазы за освобождаване на Аβ и други протеини, кодиран от APP гена в хромозома 21. Тридесет мутации са открити в APP гена, като 25 от тях са свързани с БА и причиняват натрупване на Аβ. Междувременно има една защитна мутация (A673T), която предпазва от БА чрез намаляване на секрецията на Аβ, Аβ40 и Аβ42^[8]. Пресенилин-1 (PSEN-1) и пресенилин-2 (PSEN-2) гените са разположени съответно на хромозоми 14 и 1. PSEN1 е основен протеин, който активира γ-секретазния комплекс и играе важна роля в производството на Аβ от APP. Изследванията показват синаптична дисфункция и

увреждане на паметта при мишки с мутация на PSEN1, което показва съществената му роля в поддържането на паметта и невроните^[9]. Мутациите в гена PSEN1 увеличават съотношението на Аβ42/Аβ40 чрез намаляване на нивата на Аβ40^[10]. Аполипротеин Е (АpoE) е гликопротеин, служещ като рецептор-медиран ендоцитозен лиганд за липопротеинови частици, който е от съществено значение за производството на миелин и нормалната мозъчна функция. Алелът АpoEε4 е силен рисков фактор както за ранна, така и за късна форма на БА. Играе важна роля в отлагането на Аβ, асоциира се с церебралната амилоидна ангиопатия и съгово увреждане в мозъка, което също може да се смята за част от патогенезата на БА^[11]. Алелите АpoEε2 и АpoEε3 са свързани съответно с по-нисък риск и защитен ефект за развитие на БА. Аденозин трифосфат (АТФ), свързващ касетен транспортер А1 (АВСА1), е част от голямо семейство АВС транспортери, които регулират изтичането на холестерол в кръвообращението. Изследвания върху модела на БА при мишки показват, че дефицитът на АВСА1 увеличава амилоидните плаки^[11]. Клъстеринов ген (CLU) и мостов интегратор 1 (BIN1) се смятат за рискови фактори за БА с късно начало. CLU протеинът има невротоксичен ефект чрез намаляване на клирънса на Аβ, докато BIN1 е адаптивен протеин, който участва в ендоцитозни клетъчни функции. Наскоро BIN1 беше признат за втория най-важен рисков фактор за БА с късно начало (след АpoE), тъй като играе роля в производството на Аβ и модулира тау протеина и участва в неврофибрилерните заплитания^[11].

Биомаркери

Предклинична БА обхваща периода от първите невропатологични мозъчни лезии до появата на първите клинични симптоми на болестта. Подходът на National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA/AA), базиран на модела на биомаркерите, предлага две хипотетични подгрупи на профила на биомаркерите^[4]. На първи етап – *in vivo* доказателства за амилоидоза в мозъчния паренхим чрез цереброспинални биомаркери или позитивно амилоидно изобразяване, като на втори етап се търсят *in vivo* доказателства както за амилоидоза, така и за невродегенерация^[12,13]. Биомаркерите могат условно да се разделят и на патологични (доказващи патогенетичния и невродегенеративния процес) и на топографски (отразяващи типичните промени в обема на мозъчния паренхим)^[14].

Проследяването на Аβ42 като биомаркер в ЦСТ и чрез позитивно амилоидно изобразяване (амилоид – PET) се позитивира 20 до 30 г. преди клиничната изява на заболяването. Амилоидната положителност се наблюдава при 10.4% от населението на възраст 50 год. и приблизително 43.8% на възраст 90 год.^[4] Ниските нива на Аβ42 в ЦСТ е най-добрият индикатор и за прогресирането от асимптоматични пациенти към изявена клиника. Едно проучването на *Hulstaert et al.* демонстрира, че чувствителността и специфичността само на Аβ42 за разграничаване на БА от здрави възрастни контроли са съответно 78% и 81%. По-добрата диагностична ефективност има използването на съотношението Аβ42/40 в сравнение само с намалената концентрацията на Аβ42 в ЦСТ^[15]. Това заключение е ба-

зирано на хипотезата, че индивиди с ниски или високи концентрации на общите Аβ пептиди в ЦСТ, се характеризират респективно също с ниски или високи концентрации на Аβ42. Високите нива на Аβ в ликвора би довело до високи нива и на Аβ42 и съответно до фалшиво негативни резултати. Обратното, при ниски нива на амилоида в ликвора би довело до релативно ниски нива и на Аβ42 и фалшиво положителни резултати. Следователно доказването на ниските стойности на Аβ42 спрямо общите стойности на амилоидния пептид би подобрило чувствителността и специфичността на диагнозата БА^[15].

Тау представлява интрацелуларен протеин, свързан с подреждането и стабилизацията на микротубулите, участващи в интрацелуларния транспорт. При възникване на мутации в тау гена, мутираният протеин има тенденция да образува неразтворими филаменти и агрегати, водещи до невродегенерация^[6]. Концентрациите на общия Тау (Ттау) и неговата хиперфосфорилирана форма (Ртау) (предимно threonine 181, pTau181) в ЦСТ са повишени приблизително два пъти при БА. Нивата на тези биомаркери са с положителна корелация с патоморфологично установените неврофибриларни заплитания. Повишените стойности на общия Тау в ЦСТ е израз на гавността и интензивността на невроналните увреждания с общ характер, отразяващи невронална загуба и увреда при различни невродегенеративни или съдови увреди на ЦНС, като може да бъде завишен при различни състояния като исхемичен мозъчен инсулт, травми, други деменции и др.^[16] Анормално фосфорилирания протеин Тау, се счита за по-специфичен при БА^[15].

Биомаркерите, използвани за ранна диагностика при БА, могат да се обединят и класифицират по системата на ATN-A (+) (амилоид позитивни от ликвор и невроизобразяване) T (+) (Тау Р позитивен и Тау PET) N (+) (позитивен за невродегенеративен процес: T – тау и MRI FDG – PET). Като според категорията на позитивните биомаркери, NIA-AA, 2018 г. ги класифицира по ATN профил (Табл. 1).

Все повече навлиза в практиката изследването на „нови“ протеини, които биха могли да служат като биомаркери за идентификация на болестния процес – кандигат биомаркери, като Neurogranin (NG) и Neurofilament light (NF-L). Neurogranin (NG) представлява невроспецифичен гендритен протеин, свързва се с калмодулин в отсъствието на калций и участва в синаптичната пластичност при процеси като заучаване на нова информация^[17]. Установява се, че при пациенти с БА нивата му са значително по-ниски в хипокампа и кортекса и увеличени в ликвора, сравнено със здрави контроли още в стадии на леко неврокогнитивно нарушение, отразяващ синаптичната увреда и загуба^[18,19]. Лонгитудиналното проследяване на нивата му в ЦСТ може да служи за предиктор в развитието на заболяването^[17]. Neurofilament light (NF-L) е маркер за невроаксонална дегенерация. Повишените ликворни нива NF-L е неспецифичен маркер за тежестта на заболяването при различни невродегенеративни заболявания като латералната амиотрофична склероза, съдова деменция, фронтотемпорална деменция и други^[20]. Освен това се разглежда ролята на „нов“ протеин (YKL-40), който първоначално се характеризира като биомаркер за увреждане на мозъчните клетки, но все по-често се открива при хора

таблица 1

АТН ПРОФИЛ	КАТЕГОРИЯ БИОМАРКЕРИ	
A-T-N-	Категория биомаркери	
A+T-N-	Нормални БА маркери	Патофизиологичен континуум при болест на Алцхаймер
A+T-N+	Характерна патофизиология за БА	
A+T+N-	Характерна патофизиология за БА	
A+T+N+	Болест на Алцхаймер	
A-T+N-	Болест на Алцхаймер	
A-T-N+	Няма патофизиологични промени за БА	
A-T+N+	Няма патофизиологични промени за БА	

таблица 1: Класификация NIA-AA, 2018. Комбинирането по категория биомаркери, определящ АТН профила. Спорен комбинацията от биомаркери се разделят на три категории: Нормални биомаркери за БА, биомаркери неспецифични за БА, биомаркери характерни за БА.

с БА между 50^{-ме} и 70^{-ме} години^[20]. Нивата на D-серин са идентифицирани и измерени в по-високи нива в хипокампуса и париеталния кортекс на пациенти с БА и са определени като потенциален рисков фактор. Четирите miRNAs (miR-31, miR-93, miR-143 и miR-146a) се наблюдават като намалени в серума на пациента с БА^[21].

Топографски биомаркери

Като първично образно изследване, провеждането на магнитно-резонансна томография (МРТ) демонстрира неспецифични промени като обща мозъчна атрофия с вентрикулна дилатация, включително и характерен модел на атрофия при БА атрофия на хипокампа и медиалния темпорален лоб, предимно при по-късните фази. Наблюдават се още намален обем на левия прекунеус, горната темпорална извивка, фузиформения гирус, включително намален обем на мазолестото тяло и цингулума сравнено със здрави възрастни контроли^[22,23].

Развитието на неинвазивни диагностични изображения наскоро доведе до тест, който повишава диагностичната точност при БА^[24]. След инжектиране на радиобелязан маркер, пациентите се подлагат на специализирано PET сканиране, което открива отлагането на амилоид-β (Aβ) пептидни плаки в мозъка. Потвърдено е, че този метод е с до 96% чувствителност и 100% специфичност при диагностиката на БА. Изследователи от университета в Питсбърг създават първия индикатор (флорбетапир) за откриване на патология на БА. Сега списъкът със специфични за амилоида PET лиганди включва флорбетабен и флутеметамол в допълнение към флорбетапир, всички от които имат подобен профил^[25]. Въпреки това използването на амилоидни PET изображения на практика все още е ограничено поради високата му цена, но все повече се застъпва в клинични проучвания за количествено определяне на намаляването на β-амилоидния товар при пациенти, лекувани с антиамилоидни антитела^[23]. Глюкозата, като основен източник на енергия, намира приложение за функционална оценка

на метаболизма на мозъчната тъкан при пациенти с БА. Използва се маркиран аналог на глюкоза – 18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (FDG)/PET, демонстриращ намален метаболизъм в темпоропариеталния кортекс, долния париетален лобул и прекунеуса^[23].

Лечение

Симптоматичното утвърдено лечение на заболяването е съсредоточено върху три терапии:

- Инхибитори на холинестеразата.
- N-метил D-аспаратат (NMDA) рецепторни антагонисти.
- Комбинирана терапия.

Основната причина за дементен синдром при пациенти с БА е изчерпването на невротрансмитери и затова е оправдано използването на инхибитори на холинестеразата, които водят до съхраняване на количеството ACh. Това се постига чрез прилагането на холинергични инхибитори (напр. ривастигмин, донепезил, такрин, галантамин). Тези инхибитори ограничават намаляването на концентрацията на ACh в мозъка^[1]. NMDA-рецепторът се свързва с увеличаване на инфлукса на калциеви йони в клетката, което води, от една страна, до подобряване на невротрансмисията, така и до ексайтотоксичност и клетъчна смърт^[4]. Високата активност на рецептора се контролира от лекарство против БА, наречено мемантин, което се свързва с NMDA-рецептора и функционира като неконкурентен антагонист^[3]. Комбинирана терапия между мемантин и донепезил показва ефективни резултати при лечението на умерен до тежък дементен синдром^[12]. За съжаление, одобрените

те в момента средства предлагат временно облекчение на симптомите на заболяването. Новите проучвания са фокусирани в насока разработване на терапия, която да спре или да модифицира хода на БА.

Редица терапевтични агенти са разработени за насочване и инхибиране на амилоидна агрегация. Две лекарства, а именно трамипросат и колостринин, показаха обнадеждаващи резултати в ранните фази на клиничните изпитвания. Трамипросат (3-амино-1-пропансулфонова киселина; 3-APS; хомотаруин) е пример за естествено срещаща се аминокиселина в морски водорасли. Той е структурен аналог на таурина и GABA. Проявява невропротективна активност чрез модулиране на GABA рецептори. Той инхибира А β агрегацията чрез възпрепятстване свързването на гликозаминогликана с А β и по този начин предотвратява образуването на агрегати^[26]. Клиничните проучвания във фаза 2, включващи пациенти с лека до умерена БА, показаха намаляване на когнитивната загуба и повишаване на CSF А β 42 концентрация^[27]. Колостринин е полипептид, богат на пролин, получени от коластра от овце. Доказано е, че инхибират А β агрегацията чрез модулиране на вродения имунитет отговор^[28]. Колостринин във фаза 2 клинични проучвания, проведено при пациенти с лека до умерена БА, показа подобрене на когнитивния дефицит за период на лечение от 15 месеца.

Амилоидната хипотеза описва образуването на бета амилоид (А β) като една от основните причини в патогенезата на БА^[22]. В амилоидогенния път ензимът β -секретаза (BACE) заема централно място. Терапевтични средства, насочени към секретазите, намаляват амилоидогенезата.

Инхибирането на BACE ограничава производството на А β 42^[13]. Няколко агента, насочени към секретазата са в клиничните изпитвания, включително CTS-21166 (CoMentis), PF-05297909 (Pfizer), LY2886721 (Lilly), AZD3293 (Astra Zeneca)^[14]. CTS-21166 във фаза 1 клинично изпитване, проведено при млади здрави мъже, показва изчерпване на количество А β в серума^[6]. AZD3293 също съобщават, обещаващи резултати при комбинирано клинично изпитване фаза 2/3^[2]. Атабецестат (JNJ-54861911) в момента се оценяват във фаза 2/3 клинични изпитвания^[15,29]. Това е малка молекула на базата на тиазин с добра пропускливост на кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Той инхибира APP разцепване от ензима BACE и по този начин намалява нивото на А β в ЦСТ. Резултати от дългосрочна безопасност и поносимост на атабецестат при пациенти с БА, оценено чрез рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване и гвупериодно удължено проучване, показва тенденция към влошаване на познавателните способности и повишаване на чернодробните ензими^[16]. Въпреки че проучвания на BACE1 инхибитори не успяха да дадат значими резултати при хора, новото средство верубецестат наскоро постигна повече от 40-кратно намаляване на нивата на А β в мозъците на гризачи и примати и показва добър профил на безопасност в ранните проучвания при хора^[30].

Имуносупресивното лечение включва инжектиране на антитяло, което е насочено към аномален А β и улеснява отстраняването му от мозъка. Две моноклонални антитела (Варипезумаб и Соланезумаб) са в етап на клинично проучване.

Бапинеузамаб е хуманизирано моно-

клонално антитяло, насочено срещу N-края на А β , което разпознава амилоид бета 1-5 региона^[27,31]. Във фаза 2 двойно-сляпо, плацебо-контролирано, проучване с нарастваща доза, проведено при пациенти с лека до умерена БА, е показано, че бапинеузамаб понижава мозъчното кортикално амилоид-бета натоварване, доказано чрез PET-амилоидно изображение^[32]. В групата от пациенти, подложени на лечение, се отчете понижаване на нивата на тау-протеини в ЦСТ. Като неблагоприятен ефект от лечението е отчетено появата на вазогенен оток сред лекуваните с бапинеузамаб пациенти с лека до умерена БА, наблюдавано при пациенти, носители на аполипопротеин Е епсилон 4.

Solanezumab е анти-амилоидно бета моноклонално антитяло, насочено срещу амилоидния бета 13-28 регион и способно да разпознава различни N-терминални пресечени видове (напр. амилоид бета 3-42), които често присъстват в БА сенилни плаки^[28,31]. За жалост, нито едно от посочените моноклонални антитела не подобри когнитивните резултати при пациенти с умерено тежка форма на заболяване (MMSE 16-26). Следователно тези лекарства могат да покажат полза, само когато се прилагат в ранните стадии на МСІ и лека деменция. Гантенерумаб е човешко моноклонално антитяло, което се свързва с фибриларните форми на амилоид бета и индуцира тяхната фагоцитоза от мозъчната микроглия. При пациенти с прогресивна БА във фаза 3, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, гантенерумаб се понася добре. Въпреки това не са наблюдавани значими разлики в крайните точки за ефикасност между лечение и плацебо^[9].

Крензумаб е мише моноклонално антитяло, което се свързва с амилоид бета 12-23 и е модифицирано да носи човешкия IgG изотип IgG4 (известен също като Th2 антитяло). Th2 антитялото се характеризира с ниска вероятност да предизвика възпалителен имунен отговор. Във фаза 1 клинично проучване при пациентите с лека до умерена БА, лекувани с крензумаб, са наблюдавани по-малко от нежеланите реакции като мозъчни микрохеморагии и вазогенен оток. Освен това се наблюдава положителна тенденция в забавяне на когнитивния спад при пациенти с лек стадий на БА. Въпреки това не е отбелязан ефект върху глобалното функциониране^[33]. Адуканумаб (Aduhelm®), Aβ-насочено лекарство, е одобрено на 7 юни 2021 г. от US-FDA за лекуване на пациенти с БА. Това е напълно човешки IgG1 mAb, който се свързва селективно с агрегирани Aβ фибрили и намалява Aβ плаките в мозъка на пациенти с БА по начин, зависим от дозата и времето^[7]. Фаза 3 клинично проучване постигна първичната крайна точка, като показва значително намаляване на Aβ плаките и когнитивен спад.

Проучванията показваха през 2014 г., че комбинираната терапия с моноклонално антитяло и BACE1 инхибитор значително намалява количеството Aβ в мишки, произвеждащи амилоид. Въпреки че няма текущи проучвания, използващи този подход при хора, много експерти смятат, че комбинираната терапия, използваща и двата подхода за елиминирането на Aβ, в крайна сметка ще доведе до успех при лечението на БА^[34].

Blarcamesine (ANAVEX2-73) е химически тетрахидро N, N-диметил-2.2-дифенил-3-фуранметанамин хидрохлорид и е експериментално изследвано

лекарство срещу БА. Първоначално това е преработено лекарство, разработено за лечение на рак. Той е агонист на мускаринов рецептор и сигма-1 рецептор активатор, който е насочен към неправилното нагъване на протеина и намалява tau хиперфосфорилирането, оксигативния стрес и невродегенерацията при БА^[35]. Доказано е, че проявява антиапоптоичен ефект и антиоксидантна активност.

В момента има и ваксина, наречена AADvac1 под клинични изпитвания. Тя функционира като насърчава генерирането на антитела, които атакуват конформационните епитопи tau области, което води до намаляване на отлагането на Tau. В момента ваксината е под фаза 2 на клинично изпитание^[36].

Стимулиране на α-секретаза чрез активиране на протеинкиназа показва понижаване на нивата на Aβ^[18]. Етазолат, пиразолопиридиново производно с анксиолитични свойства, в момента се изследва в клинични изпитвания. Като стимулатор на α-секретаза, инхибира индуцираната от Aβ клетъчна смърт^[19,20]. Епигалокатехин-галат (EGCG, Sunphenone) е полифенолен флавоноиден фитоконпонент, открит в зеления чай. Притежава широк спектър от биоактивност, включително противовъзпалителни и невропротективни свойства^[5]. Експерименталните изследвания са представили доказателства, че действа чрез увеличаване на α-секретазното разцепване на APP, като по този начин се подобряват когнитивните дефекти при мишки^[17,23]. Използва се като хранителна добавка за борба с БА и синдром на Даун. Утвърден за лечение на лека форма на Алцхаймер в Китай.

Гама осцилация, високочестотен ритъм на мозъчната вълна, е свързан

с междуневронна комуникация в почти всички мозъчни мрежи и може да помогне за разграничаването на истинските и фалшивите спомени. Наскоро изследователи от Масачузетския технологичен институт установиха, че индуцирането на гама-честотни осцилации води до намалено отлагане на Aβ и подобрени когнитивни резултати в БА миши модел.

Това е направено чрез използване на неинвазивен 40 Hz фотостимулатор за улавяне на желаната честота в кората на мишката. Този метод в момента също е в ранна фаза на изпитвания при хора, като се използва както зрителна, така и слухова стимулация^[11].

Заклучение

Болестта на Алцхаймер сега се счита за световен здравен проблем. Като се има предвид нарастващото разпространение и смъртност от БА, съчетано с нарастващите общи разходи за здравеопазване, се наложи бързо да се разработят ефективни средства за ранна диагностика и успешно лечение на това прогресивно невродегенеративно заболяване. NINCDS-ADRDA прекласифицира и актуализира критериите от 1984 г. за по-висока специфичност, чувствителност и ранно идентифициране на пациенти с риск от развитие на БА.

Въпреки това лечението на БА остава симптоматично, без промяна в прогнозата на заболяването. Успехът на лечението зависи от ранното му прилагане и наблюдението на пациента за прогресията на заболяването чрез диагностика на биомаркерите. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.