



Отдельные аспекты методологии проведения клинических исследований препаратов для лечения болезни Альцгеймера

Соловьева А. П., Сурмило И. М.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Деменция — это гетерогенный класс заболеваний, отдельные подтипы которой выделяются на основе этиологических факторов, характера нарушений, течения деменции, а также лабораторных инструментов и нейровизуализации. Среди заболеваний, ведущим клиническим синдромом которых является деменция, можно выделить болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, болезнь Пика (лобно-височная деменция), болезнь Крейтцфельда-Якоба (губчатая энцефалопатия), хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона, последствия черепно-мозговой травмы, опухоль головного мозга, деменция при злоупотреблении психоактивными веществами и другие заболевания. В настоящий момент не существует лечения, которое могло бы значимо замедлить или остановить воздействие болезни Альцгеймера на головной мозг, продолжают поиски способов улучшения методов лечения болезни Альцгеймера. Поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения болезни Альцгеймера является крайне важной задачей, что и обуславливают актуальность разработки новых лекарственных препаратов для её лечения. Надлежащее планирование программы и проведение клинических исследований, необходимо для получения достоверных данных об эффективности и безопасности лекарственных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе отсутствуют документы, регулирующие проведение клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения болезни Альцгеймера.

Цель. Целью работы стал анализ регуляторных подходов к планированию программ клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения болезни Альцгеймера за рубежом, и оценка возможности экстраполяции на российскую клиническую практику при разработке лекарственных средств для терапии болезни Альцгеймера.

Обсуждение. Представлена стратегия проведения клинических исследований препаратов, требования к объёму и качеству данных по эффективности и безопасности. Статья подготовлена на основе утверждённых в Российской Федерации рекомендаций к планированию и разработке лекарственных средств, руководства по экспертизе лекарственных средств, а также регуляторных требований ЕС и документов Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH).

Выводы. Проведён анализ Руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicine Agency; EMA), регламентирующего базовые принципы и ключевые аспекты проведения доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Данные положения руководства EMA могут быть положены в основу при разработке программ изучения лекарственных препаратов для лечения болезни. Целесообразна разработка отечественного руководства по изучению лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера в соответствии с нормативными правовыми актами, действующими в РФ.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; клиническое исследование; дизайн исследования; препарат сравнения; биомаркеры болезни Альцгеймера

Для цитирования: Соловьева А. П., Сурмило И. М. Отдельные аспекты методологии проведения клинических исследований препаратов для лечения болезни Альцгеймера. *Качественная клиническая практика*. 2025;(1):4–18. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-4-18>. EDN: TPRDJC

Поступила: 15.02.2025. В доработанном виде: 14.03.2025. Принята к печати: 24.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

Certain aspects of the methodology of conducting clinical trials
of drugs for the treatment of Alzheimer's disease

Anna P. Solovyova, Irina M. Surmilo

Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Dementia is a heterogeneous class of diseases, the individual subtypes of which are distinguished based on etiological factors, the nature of disorders, the course of dementia, as well as laboratory instruments and neuroimaging. Among the diseases whose leading clinical syndrome is dementia, Alzheimer's disease (AD), vascular dementia, dementia with Lewy bodies, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease, the effects of traumatic brain injury, brain tumor, dementia with substance abuse and other diseases. Currently, there is no treatment that could significantly slow down or stop the effects of AD on the brain, and the search continues for ways to improve the treatment of AD. The search for effective and safety drugs for the treatment of AD is an extremely important task, which determines the urgency of developing new drugs for its treatment. Proper program planning and clinical trials are necessary to obtain reliable data on the efficacy and safety of drugs. Currently, there are no documents in the Russian Federation (RF) and the Eurasian Economic Union (EEU) regulating the conduct of clinical trials of drugs used to treat AD.

Objective. The aim of this study was to analyze regulatory approaches to planning clinical research programs for drugs used for AD treatment abroad and to assess the possibility of extrapolation to RF clinical practice in the development of drugs for AD treatment.

Discussion. The strategy for conducting clinical trials of drugs and the requirements for data volume and quality regarding efficacy and safety are presented. This article was prepared on the basis of recommendations approved by the RF for the planning and development of medicines, guidelines for the examination of drugs, EU regulatory requirements, and documents from the International Council for the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Medicines for Medical Use (ICH).

Conclusion. An analysis of the Guidelines of the European Medicines Agency (EMA), which regulate the basic principles and key aspects of conducting preclinical and clinical trials on drugs for the treatment of AD, was carried out. The provisions of the EMA guidelines can be used as a basis for developing drug research programmes for treating diseases. It is advisable to develop a national guideline for the study of drugs for AD treatment in accordance with the regulatory legal acts in force in the RF.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; clinical trial; study design; comparator product; biomarkers of Alzheimer's disease

For citation: Solovyova AP, Surmilo IM. Certain aspects of the methodology of conducting clinical trials of drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(1):4–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-1-4-18>. EDN: TPRDJC

Received: 15.02.2025. **Revision received:** 14.03.2025. **Accepted:** 24.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Деменция является важнейшей медико-социальной проблемой, её значимость возрастает ежегодно с увеличением доли пожилых лиц в структуре населения. Усовершенствование методов диагностики создаёт условия для более раннего выявления и лечения деменции.

Деменция — это гетерогенный класс заболеваний, отдельные подтипы которой выделяются на основе этиологических факторов, характера нарушений, течения деменции, а также лабораторных инструментов и нейровизуализации. Последние данные свидетельствуют о том, что к 2050 году распространённость деменции удвоится в Европе и утроится во всём мире [1]. Прогнозируется, что число пациентов с деменцией будет удваиваться каждые 20 лет, и к 2030 г. их численность должна достигнуть 75 млн, а к 2050 г. — 131,5 млн [2]. По данным на 2019 г. в России проживали 1 949 811 человек с деменцией различного генеза. В то же время крупномасштабных эпидемиологических исследований деменции в Рос-

сийской Федерации не проводилось. В целом обобщённые полученные значения распространённости когнитивных нарушений сопоставимы с общемировыми. Так, в одном из опубликованных эпидемиологических исследований у лиц старше 60 лет отдельного округа Москвы распространённость деменции составила 10,4%, болезни Альцгеймера — 4,5%. В исследовании пациентов амбулаторно-поликлинического звена 60 лет и старше показана широкая распространённость как деменции, так и недементных когнитивных расстройств (КР) на общеврачебном приёме (частота деменции 7,8%, умеренного КР 49,6%). Показано, что проблема недементных КР является актуальной уже у лиц предпенсионного возраста (распространённость недементных КР у пациентов 55–64 лет 36,8–44,8%) [3].

Среди заболеваний, ведущим клиническим синдромом которых является деменция, можно выделить болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, болезнь Пика (лобно-височная деменция), болезнь Крейтцфельда-Якоба (губчатая энцефалопатия), хорея Гентингтона, бо-

лезнь Паркинсона, последствия черепно-мозговой травмы, опухоль головного мозга, деменция при злоупотреблении психоактивными веществами и другие заболевания [4].

В настоящий момент не существует лечения, которое могло бы значимо замедлить или остановить воздействие болезни Альцгеймера на головной мозг; продолжаются поиски способов усовершенствования методов лечения болезни Альцгеймера. Отсутствие эффективной терапии болезни Альцгеймера во многом обусловлено недостаточной изученностью этиопатогенеза самого заболевания, более того, существует лишь небольшое количество лекарственных препаратов (ЛП), используемых преимущественно для симптоматического лечения данного заболевания. Все перечисленные факты сформировали выраженную неудовлетворённую потребность в эффективной терапии в данной нозологии [5].

Целью работы стал анализ методологических подходов зарубежных руководящих документов к проведению клинических исследований лекарственных средств (ЛС) и оценка возможности экстраполяции на российскую клиническую практику при разработке ЛС для терапии болезни Альцгеймера.

В работе использовался информационно-аналитический поиск с использованием данных научной литературы (анализировались научные базы: РИНЦ, Scopus, Google Scholar, MEDLINE (через PubMed), Wiley Online Library (2010–2024 гг.)), российских и зарубежных клинических рекомендаций по лечению деменции при болезни Альцгеймера.

Основная часть / Main part

Деменция представляет собой гетерогенный класс заболеваний, и на основе этиологических факторов, характера возникающих нарушений, течения деменции, а также лабораторных и визуализационных методов исследования можно выделить различные подтипы деменции. Существует консенсус о том, что варианты лечения следует оценивать на более ранних стадиях заболевания, прежде чем будет достигнута стадия развёрнутой деменции [6]. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространённой причиной деменции, за ней следуют сосудистые деменции (СД) или смешанные формы БА и СД. Другие формы нейродегенеративных расстройств (например, болезнь телец Леви, лобно-височная деменция) также сопровождаются деменцией, но реже диагностируются [7].

Хотя общий подход к разработке препаратов, предназначенных для симптоматической терапии,

при лёгкой, умеренной и тяжёлой форме болезни Альцгеймера остаётся по-прежнему актуальным, необходима интеграция требований к программам разработки, которые начинаются на более ранних стадиях течения болезни, с необходимыми адаптациями к различным проявлениям болезни на этих стадиях. Важно отметить, что различия в терапии деменций, требуют точной и полной диагностики деменций, что имеет существенное значение для разработки новых препаратов, направленных на специфические звенья патогенеза разного вида деменций [8].

Диагностические критерии БА были разработаны Международной экспертной группой NINCDS — ADRDA в 2007 году, а в 2010 диагностические границы предложено дополнить додементными стадиями БА — асимптомной и симптомной. В 2011 г. в Национальном институте старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (NIA-AA), были разработаны рекомендации по диагностике БА, включающие 2 раздела: первый — это набор клинических критериев, которые могут использоваться в практическом здравоохранении, не требуют высокотехнологичных нейровизуализационных исследований или анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов. Второй представляет набор исследовательских критериев для использования в научно-исследовательских учреждениях и в клинических исследованиях новых ЛС [9]. В критерии диагностики БА включены биомаркеры, идентифицируемые либо с помощью высокотехнологичных нейровизуализационных методов (амилоид-ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) или тау-ПЭТ), либо в ЦСЖ. В зависимости от присутствия и характера биомаркеров БА критерии подразделяются на 4 уровня диагностической определённости в зависимости от присутствия биомаркеров, отражающих либо только амилоидную патологию, либо только нейрональную дегенерацию, либо и то и другое. В соответствии с этими критериями NIA-AA диагностические границы БА распространяются на дементную и симптомную БА, но и на асимптомную стадию. То есть диагноз БА может быть поставлен ещё до появления когнитивных симптомов [10]. Основанием для постановки диагноза на доклинической стадии служит выявление специфических биомаркеров, отражающих локализацию и природу альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. К ним относятся биомаркеры, отражающие накопление β -амилоида в мозге больных (снижение содержания амилоида β -42 в ЦСЖ и/или накопление амилоидного трейсера по дан-

ным амилоид-ПЭТ), и биомаркеры, подтверждающие наличие нейрональной дегенерации (повышенное содержание в ЦСЖ тау-белка, общего и фосфорилированного, а также снижение метаболизма глюкозы в височно-теменной коре по данным ПЭТ с FDG одновременно с наличием признаков атрофии вещества головного мозга по данным структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ)). Существенным недостатком этих диагностических критериев является отсутствие стандартизированных показателей для каждого из биомаркеров [11].

Большое внимание исследователей уделяется изучению этиологии и патогенеза заболевания. Критерии NINCDS-ADRDA и DSM-IV-TR для диагностики БА являются преобладающими диагностическими стандартами в исследованиях, однако в настоящее время они отстают от роста научных знаний. Отличительные и надёжные биомаркеры БА теперь стали доступны благодаря структурной МРТ, молекулярной нейровизуализации с помощью ПЭТ и анализу спинномозговой жидкости. Самая ранняя фаза болезни Альцгеймера (клеточная фаза) происходит параллельно с накоплением β -амилоида, что приводит к развитию тау-патологии. Установлено, что риск развития болезни Альцгеймера на 60–80% обусловлен наследственными факторами. Уже выявлено более 40 генетических локусов, связанных с болезнью Альцгеймера, из которых наиболее тесно с заболеванием связаны аллели APOE. Новые биомаркеры включают ПЭТ-сканирование и анализы плазмы на наличие β -амилоида и фосфорилированного тау-белка, которые показывают многообещающие результаты для клинического и научного применения [12]. Это обуславливает изменения в области исследований БА, где за последние десятилетия произошёл сдвиг парадигмы в диагностической структуре БА, которая теперь считается патологией с длительной предсимптомной фазой с признаками нейропатологии БА, которая предшествует 10–20 годам до развития деменции. По мере развития исследований биомаркеров возможность обнаружения изменений и прогрессирования заболеваний *in vivo* открывает новые регуляторные сценарии, включая возможность непосредственного вмешательства в нейропатологию до появления симптомов.

В настоящее время мало доступных методов лечения БА, ряд программ разработки новых ЛП от БА досрочно завершаются на ранних стадиях. По данным *Summings J и соавт.*, опубликованного в 2019 году анализа сайта clinicaltrials.gov показано, что в клинических испытаниях для лечения БА уча-

ствуют 132 препарата [13]. Девятнадцать препаратов, участвующих в испытаниях, нацелены на улучшение когнитивных функций, а 14 предназначены для лечения нейропсихиатрических и поведенческих симптомов. В клинических исследованиях по модификации заболевания участвуют 96 препаратов; из них 38 (40%) нацелены на амилоид в качестве основной или одной из нескольких основных мишеней. Восемнадцать антиамилоидных препаратов представляют собой низкомолекулярные соединения, а 20 — моноклональные антитела или биологические препараты. Семь низкомолекулярных соединений и десять биологических препаратов нацелены на тау-белок в качестве основной или комбинированной мишени (18%). Амилоид является наиболее распространённой специфической мишенью в исследованиях фазы III и фазы II по модификации заболевания. Несколько последних исследований посвящены изучению новых биомаркеров (например, свет нейрофиламентов). Ведутся также исследования с включением более ранних возрастных групп населения, а также исследования с применением инновационных схем исследований (например, байесовские адаптивные схемы) [13].

По данным *Rabameda-Bueno R и соавт.* на 2023 г. мировой рынок был представлен 141 препаратом, из которых 31 находились на первом этапе клинической разработки, 87 — на втором этапе, 36 проходили исследования третьего этапа клинической разработки. Разработана классификация потенциальных мишеней для ЛП, применяемых при болезни Альцгеймера — CADRO (Common Alzheimer's Disease Research Ontology), включающая следующие: образование отложений β -амилоида; тау-белки; эпигенетику заболевания (прежде всего регуляцию работы генов, вызывающих процессы образования β -амилоида и тау-белков); воспалительные процессы/аутоиммунные процессы; метаболизм / биоэнергетические процессы; нейрогенез; рецепторы к нейромедиаторам; оксидативный стресс; сосуды головного мозга; протеостаз/протеинопатию; синаптическую пластичность; циркадные ритмы и другие [14]. Зарегистрированы в мире и два препарата, представляющих собой моноклональные антитела (адуканумаб и леканемаб) для лечения болезни Альцгеймера. Это позволяет судить о том, что в последние годы большинство исследований посвящено изучению препаратов, направленных на модификацию течения заболевания.

В области исследований и разработок в процессе изучения БА произошёл недавний сдвиг алгоритма диагностики БА, которая теперь рассматривается

как непрерывный процесс с длительной предсимптомной фазой, с признаками нейропатологии при БА, которая предшествует развитию деменции за 10–20 лет до её начала. Для целей регулирования потребуется высокая специфичность, а также высокая чувствительность диагностических критериев.

По мере совершенствования представлений о биомаркерах заболевания возможность выявления изменений в течении заболевания в живом организме открывает новые возможности его регулирования, включая возможность непосредственного воздействия на специфические мишени ещё до появления клинической симптоматики. В настоящее время существует повышенная потребность в разработке вариантов лечения на наиболее ранних стадиях заболевания, прежде чем будет подтверждена полная картина деменции.

В тоже время и некогда являвшийся основным подход при разработке лекарственных средств для симптоматического лечения лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой форм БА по-прежнему актуален.

Таким образом необходимо объединение требований к программам разработки ЛП, предназначенных для терапии БА, которые начинаются на ранних стадиях появления заболевания, с необходимой адаптацией программ к различным проявлениям заболевания на данных стадиях.

Важно отметить, что по данным анализа, проведённого Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), в период с 1998 по 2017 год в клинических испытаниях препаратов для терапии БА участвовало 146 неудачных лекарств. За тот же период времени для лечения БА были одобрены только четыре новых ЛП, то есть показатель успеха составил 2,7% [15]. Это свидетельствует о необходимости тщательной разработки программ как на доклиническом, так и на клиническом этапе клинической разработки.

В Европейском Союзе Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicine Agency; EMA) было разработано руководство, регламентирующее базовые принципы и ключевые аспекты проведения доклинических и клинических исследований новых ЛП, предназначенных для лечения БА. В данном руководстве отражены современные международные регуляторные требования с учётом текущих научных и клинических знаний¹.

Данное руководство отражает результаты рабочей группы по обсуждению клинических исследований ЛП, предназначенных для лечения болезни Альцгеймера. Руководство было принято в 2018 году, и является действующим документом в ЕС.

В Российской Федерации аналогичное руководство регуляторными органами не разрабатывалось, а, учитывая, что данная область исследований быстро меняется, дополняется по мере изменения научных представлений как в отношении патофизиологии БА, значимости определения биомаркеров, так и определения различных стадий БА, всё ещё существует довольно значительная неопределённость, необходимо определить методологические подходы и рекомендации по клинической разработке ЛП для лечения болезни Альцгеймера.

В Руководстве по клиническому изучению лекарственных препаратов, предназначенных для лечения болезни Альцгеймера (EMA), представлены ниже следующие положения.

В документе представлены рекомендации по оценке любого ЛП для лечения БА в течение всего периода её развития. Кроме того, рассматриваются стратегии разработки средств профилактики БА. Обсуждается целесообразность проведения комбинированной терапии, направленной на различные патофизиологические механизмы, и соответствующие дизайны исследований.

С 1984 года диагноз болезнь Альцгеймера ставился на основании критериев Национального института неврологических и Коммуникативных расстройств и инсульта — Ассоциации болезни Альцгеймера и расстройств, с (NINCDS-ADRDA), диагностические критерии МКБ² или DSM³ не использовались при проведении клинических исследований или программах разработки у взрослых. На основании данного определения диагноз БА ставился как клиническая деменция, которая обычно характеризуется прогрессирующим амнестическим синдромом с последующим ухудшением памяти и другими когнитивными нарушениями, которые являются достаточно серьёзными, чтобы нарушить повседневную жизнь и социальные функции. Диагноз был вероятным, требующим для окончательного установления диагноза гистопатологического подтверждения. В ранних исследованиях с участием пациентов с умеренными когнитивными наруше-

¹ 22 February 2018 CPMP/EWP/553/95 Rev. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease.

² Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1995.

³ Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.

ниями (МСГ), включая пациентов с ранней стадией БА, использовались критерии клиники Майо, которые требовали чёткого определения нарушения памяти и сохранения других когнитивных функций. Позднее произошёл сдвиг концепции в диагностической оценке болезни Альцгеймера, основанный на современных данных, свидетельствующих о том, что структурные и биологические изменения начинают происходить на доклиническом этапе, начинающемся за десятилетия до появления клинических симптомов заболевания. В 2007 году Международная рабочая группа по исследованию диагностических критериев БА разработала новую концепцию, которая изменила сущность БА из клинико-патологической в клинико-биологическую. Согласно данной концепции, диагностика основывается на наличии биомаркеров, которые обеспечивают дополнительное подтверждение диагноза при отсутствии чётких клинических проявлений. В диагностических критериях Национального института по проблемам старения и Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера (NIA-AA), опубликованных в 2011 году, аналогичным образом принята концепция развития БА как патофизиологического процесса с постепенным изменением биомаркеров. Согласно NIA-AA, наличие биомаркеров является подтверждающим критерием, но не обязательным для постановки диагноза БА. При обоих диагностических критериях используется схожая терминология для определения трёх стадий в развитии болезни Альцгеймера: доклиническая стадия БА, лёгкие когнитивные нарушения, обусловленные БА (критерии Национального института старения — Ассоциации Альцгеймера; NIA-AA) или продромальная БА (Международная рабочая группа; IWG) и деменция при БА (деменция Альцгеймеровского типа). Необходима унификация данного набора клинических диагностических критериев, и уже предпринимаются определённые действия в данном направлении, поскольку диагностические критерии регулярно обновляются и уточняются, однако для подтверждения специфичной диагностической системы требуются проспективные клинические данные. Различие между выраженным и лёгким нейрокогнитивным расстройством, вызванным БА, также было введено в критерии DSM-5, в данной последней редакции диагноз остаётся клиническим, наличие биомаркеров не включено. В то же время наблюдается значительный прогресс в клиническом выявлении деменций, не связанных с БА, что помогает повысить чувствительность и специфичность диагностических критериев определения БА

за счёт снижения уровня неоднозначности. Однако при деменции, связанной с БА и деменции, не связанной с БА, клинические и нейропсихологические признаки частично совпадают, и их не всегда легко различить.

С регуляторной точки зрения наборы критериев рабочей группы (IWG) и критерии Национального института старения — Ассоциации Альцгеймера (NIA-AANIAAA) принимаются для диагностики БА в исследовательских целях и для обобщения результатов исследований. Стандартизация и унификация использования биомаркеров для различных целей в ходе разработки ЛП нуждаются в дальнейшем совершенствовании с точки зрения последовательности и согласованности. Вместе с этим настоятельно рекомендуется разрабатывать, апробировать и использовать надёжные и чувствительные инструменты/методики для оценки когнитивных, функциональных, поведенческих и нейропсихиатрических симптомов, особенно на ранних стадиях заболевания.

Поскольку поведенческие и психиатрические симптомы деменции значительно преобладают в популяции пациентов с БА, учитываются отдельные симптомы, включая возбуждение, агрессию, депрессию, тревожность, апатию, психозы и нарушения цикла сон-бодрствование.

Пригодность и/или валидация определённых биомаркеров в качестве диагностических критериев или суррогатной конечной точки выходят за рамки данного документа, что требует тщательного анализа и научного обоснования при проведении клинических исследований.

Специфичные требования при разработке препаратов для лечения болезни Альцгеймера / Specific requirements for the development of drugs for the treatment of Alzheimer's disease

Основная стратегия / The main strategy

Подход к демонстрации эффективности будет зависеть от механизма действия разрабатываемого лекарственного препарата, при этом требования к оценке терапевтической эффективности различаются в зависимости от стадии заболевания (доклиническая стадия, продромальная стадия/лёгкие когнитивные нарушения, деменция), предполагаемого эффекта лечения и цели разработки. В стратегии клинической разработки также необходимо учитывать, предназначен ли новый препарат для использования в комбинации с существующим стандартным лечением (например, ингибиторами холинэстеразы,

мемантином), разрабатывается в качестве альтернативной монотерапии или предусматривается комбинация новых действующих веществ, направленных на сходные или различные патофизиологические механизмы развития БА.

Основными целями лечения деменции при БА являются:

- профилактика симптомов заболевания путём воздействия на предполагаемые патогенетические механизмы на доклинической стадии;
- модификация заболевания с замедлением или прекращением прогрессирования симптомов и подтверждением замедления основного нейропатологического процесса;
- симптоматическое улучшение, которое может заключаться в улучшении когнитивных функций и функциональном улучшении;
- симптоматическая терапия поведенческих и психиатрических симптомов деменции.

Важно отметить, поскольку воздействие, модифицирующее течение заболевания, коррелирующее с замедлением развития основного нейропатологического процесса, трудно подтвердить без валидированных и применимых биомаркеров в качестве параметров исхода, замедление или сдерживание клинического ухудшения в дизайнах исследований, могут быть допустимыми в качестве альтернативной цели разработки.

Начальные фармакологические и фармакокинетические исследования / Initial pharmacological and pharmacokinetic studies

На ранних стадиях разработки ЛП для лечения БА важно установить механизм (механизмы) фармакологического действия, на основании которого можно предположить, что ЛП обладает терапевтической активностью. Характеристика первичной фармакодинамической активности препарата (т.е. активность в отношении рецепторов/нейромедиаторных путей, активность в отношении амилоидного каскада, активность в отношении агрегации тау-белков; активность при нейровоспалении) будет влиять на последующую программу клинической разработки. Побочные эффекты и возможные суррогатные маркеры фармакологической активности у здоровых добровольцев, если они доступны и применимы, могут быть использованы при оценке диапазона доз.

В ряде случаев модели популяционной фармакокинетики могут быть применимы в дополнение к стандартным фармакокинетическим исследова-

ниям, направленным на определение всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛП, для моделирования концентраций ЛП у целевой, преимущественно пожилой популяции. При разработке гипотезы о механизме действия, информация о проникновении препарата через гематоэнцефалический барьер и воздействие на специфические мишени в головном мозге будет являться важным аспектом при интерпретации результатов исследования.

Следует изучить фармакокинетические взаимодействия между исследуемым препаратом, другими препаратами для лечения деменции и прочими ЛП, которые, как ожидается, будут применяться совместно в комбинированной терапии, за исключением случаев, когда имеются чёткие доказательства того, что взаимодействие не ожидается и/или способ введения ограничивает взаимодействие с другими ЛП. При необходимости следует проводить фармакокинетические исследования изучаемого препарата у пациентов с нарушением функции печени и/или почек.

Необходимо учитывать целевую популяцию — пациентов, в основном пожилого возраста, которые имеют возможно более высокую чувствительность к фармакодинамическим эффектам определённых ЛП, которые часто назначаются одновременно с исследуемым препаратом (включая психоактивные вещества, антитромбоцитарные препараты и средства для улучшения липидного обмена).

Поисковые клинические исследования / Exploratory clinical trials

В связи с тем, что данная область медицины быстро развивается, определяются новые мишени воздействия и новейшие соединения целесообразно проводить пробные клинические исследования с хорошо описанными популяциями пациентов до начала проведения III фазы клинических исследований.

Целями поисковых исследований могут являться (общие принципы проведения КИ — General Considerations for Clinical Trials E8 (ICH E8)):

- демонстрация взаимодействия с мишенью;
- оценка кратковременных нежелательных реакций с клинической и лабораторной точек зрения;
- определение фармакокинетических параметров;
- определение максимально переносимых доз;
- установление фармакокинетических / фармакодинамических взаимодействий;
- определение зависимости «доза-эффект»;
- первичная оценка эффективности;

- подтверждение основной концепции;
- выявление подгрупп пациентов, которым лечение может принести пользу, и отбор популяции для проведения подтверждающих исследований.

Продолжительность данных исследований будет зависеть либо от ожидаемого времени наступления эффекта лечения, либо от параметров/показателей, подлежащих оценке. В ряде случаев биомаркеры могут быть использованы в качестве первичной конечной точки в исследованиях, подтверждающих механизм действия. Однако рекомендуется также собирать клинические данные в ходе поисковых исследований, чтобы потенциально использовать все имеющиеся параметры при проведении последующих базовых клинических исследований.

Характеристики пациентов и отбор популяции пациентов для клинических исследований / Patient characteristics and patient population selection for clinical trials

Аутосомно-доминантная болезнь Альцгеймера (Autosomal dominant Alzheimer's disease) вызывается несколькими известными мутациями, связанными с синтезом амилоида (PSEN1, PSEN2, APP). Пациенты с наличием данных мутаций изучаются в рамках исследования доминантной наследственности и связанное с ним адаптивное исследование по вторичной профилактике. Интервенционные и неинтервенционные программы включают в себя наблюдение за возникновением заболевания и его течением, а также характер изменения специфических биомаркеров с течением времени начиная с ранней, полностью бессимптомной стадии и до стадии клинически выраженной деменции. Показатели эффективности включают биохимические маркеры БА в спинномозговой жидкости (ликворе), ПЭТ для определения отложения амилоида в головном мозге и метаболизма головного мозга, структурную визуализацию с помощью методов МРТ, а также наличие прогрессирующих когнитивных и функциональных нарушений. Факторы, влияющие на возникновение симптомов и прогрессирование БА, до конца не изучены. Пациенты с аутосомно-доминантными наследственными формами БА, хотя и составляют менее 1% всех случаев заболевания, могут служить значимой моделью для разработки новых методов лечения и валидации инструментов оценки. Однако до конца не изучено, в какой степени патофизиологический процесс и ответ на терапию аутосомно-доминантной БА коррелируют со спорадической БА [16].

Спорадическая форма болезнь Альцгеймера (Sporadic form of Alzheimer's disease) является многофакторным заболеванием с высокой комплексностью и составляет приблизительно 99% всех случаев заболевания БА. Нейропатологический процесс, происходящий при БА, характеризуется наличием отложений β -амилоида и клубков тау-белка в неокортикальных областях головного мозга. Известно, что патологический процесс при БА начинается за десятилетия до появления клинических симптомов; однако, точная взаимосвязь между нейропатологическим процессом, прогрессированием симптомов и конкретными последствиями ещё до конца не установлена.

Для выявления однородных популяций исследования необходимы утверждённые диагностические критерии с высокой степенью чувствительности и специфичности. Диагностические критерии должны включать клинические критерии NINCDS-ADRDA (Национальный Институт неврологических и коммуникативных расстройств, инсульта и Ассоциация по изучению заболеваний, связанных с БА) и анализ специфичных биомаркеров БА. Имеется несколько наборов диагностических критериев; несмотря на сходство в определении ранних стадий заболевания, они имеют важные различия.

Таким образом, при изучении лекарственных препаратов выбор валидированных и чувствительных диагностических критериев является крайне важным.

Конечные точки эффективности при продромальной болезни Альцгеймера / лёгких когнитивных нарушениях, обусловленных болезнью Альцгеймера / Efficacy endpoints in prodromal Alzheimer's disease / mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease

Использование комплексной шкалы с комбинированной оценкой когнитивных способностей и их влияние на повседневную деятельность в качестве единственной первичной конечной точки также считается целесообразным в данной популяции пациентов. Однако возможно объединить оценку когнитивного и функционального статуса в качестве одной первичной конечной точки для проведения всесторонней оценки вклада доменов в выявляемый эффект лечения. Кроме того, оценка когнитивных способностей, функционального состояния, исполнительных функций и оценка качества жизни, должны быть включены в качестве вторичных конечных точек, способствующих общей оценке эффективности проводимой терапии, так как важно установить,

что продемонстрированные эффекты лечения являются клинически значимыми.

Конечные точки эффективности при доклинической стадии болезни Альцгеймера / Endpoints of effectiveness in the preclinical stage of Alzheimer's disease

В настоящее время не существует «золотого стандарта» для оценки эффективности лечения у пациентов с доклинической стадией БА. Разрабатываются новые инструменты для оценки эффективности терапии, чувствительные к небольшим нейропсихологическим изменениям в данной популяции, однако, они ещё не утверждены и не могут быть одобрены исключительно в качестве основных конечных точек в данной популяции. Анализ времени до наступления события может быть дополнительной мерой, подтверждающей соответствие любого выбранного результата, хотя учитываются вопросы применимости, включая продолжительность исследования и количество выбывших пациентов. Наблюдаемое событие должно иметь очевидное клиническое значение, например, возникновение когнитивных нарушений. До тех пор, пока биомаркер не будет применим как надёжный суррогатный показатель эффекта лечения при отсутствии клинически видимых изменений, пациенты должны находиться под наблюдением в течение достаточно времени для выявления соответствующих когнитивных изменений.

Особенности дизайна исследований при болезни Альцгеймера / Features of research design in Alzheimer's disease

Симптоматическая терапия / Symptomatic therapy. Симптоматическое улучшение определяется как эффект лечения, который не изменяет общего течения заболевания. Исследования должны быть спланированы таким образом, чтобы продемонстрировать эффект лечения с оценкой когнитивного и функционального состояния, или общую клиническую оценку в зависимости от стадий заболевания. Эффект лечения должен быть продемонстрирован в виде изменения по сравнению с исходным уровнем, а определение успешности проведения исследования интерпретируется на основании оценки доли пациентов, достигших клинически значимого эффекта терапии (ответа на терапию). Критерии ответа пациентов на проводимую терапию должны быть тщательно определены, с учётом естественного прогрессирования заболевания в ходе проведения исследования, например, пациенты, отве-

тившие на терапию, могут быть определены как ответившие улучшение до соответствующей заранее определённой степени по конечной точке для оценки когнитивного состояния и, по крайней мере, не ответившие ухудшения при оценке двух других доменов (функционального и общего).

Важно отметить, что возможность проведения длительных плацебо-контролируемых исследований монотерапии при лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой формах БА ограничена из-за наличия нескольких видов симптоматического лечения. Однако, поскольку были выявлены существенные различия между группами пациентов, получавших плацебо, в ходе различных исследований по изучению деменции, и нельзя исключать улучшения состояния пациентов без проведения лечения, предпочтительным вариантом по-прежнему является проведение клинического исследования, проводимого в трёх группах, при котором изучаемый препарат сравнивается с уже утверждённой терапией и с плацебо на предмет чувствительности анализа. Рекомендуется наличие активного контроля, чтобы включить новый вариант лечения в рамках других доступных вариантов симптоматической терапии. В качестве альтернативы можно рассмотреть возможность проведения исследования превосходства проводимой терапии в сравнении с активным контролем. Из-за наличия сомнений по поводу чувствительности применяемого анализа использование дизайна исследования «не меньшей эффективности» при сравнении с активным контролем, вряд ли будет приемлемо в качестве основного доказательства эффективности проводимой терапии новым ЛП. Если предполагается, что новый метод лечения будет использоваться исключительно в качестве дополнения к стандартному симптоматическому лечению, то подходящим вариантом является проведение простого плацебо-контролируемого исследования по оценке сопутствующей терапии, проводимого в двух группах. Для лечения продромальной БА / лёгких когнитивных нарушений, вызванных БА, в настоящее время отсутствуют утверждённые ЛП, по этой причине предпочтительным вариантом препарата сравнения является использование плацебо. Продолжительность исследования будет в значительной степени зависеть от изучаемой популяции пациентов. Контролируемые клинические исследования у пациентов с БА лёгкой и среднетяжёлой степени обычно проводятся в течение 6 месяцев.

Оценку эффективности и безопасности проводимой терапии следует проводить регулярно, в зависимости от ожидаемого времени наступления эффекта ЛП и продолжительности исследования. После окон-

чания лечения необходимо продолжать наблюдение за состоянием пациентов на предмет возникновения возможных побочных эффектов, связанных с отменой препарата, в течение периода, соответствующего исследуемому ЛП.

Лекарственные препараты, модифицирующие течение болезни Альцгеймера / Medications that modify the course of Alzheimer's disease

Патогенетическая терапия. Лекарственный препарат может считаться препаратом, модифицирующим течение заболевания при условии, если фармакологическое лечение замедляет основные патологические или патофизиологические процессы, лежащие в основе заболевания. В этом случае эффективность может быть продемонстрирована клиническими эффектами, которые показывают замедление темпов ухудшения клинических признаков и симптомов, и результатами оценки влияния препарата на валидированные биомаркеры. Данные биомаркеры должны отражать ключевые патофизиологические аспекты развития основного патологического процесса, основанные на вероятном механизме развития заболевания.

Проведение плацебо-контролируемых исследований обязательно до тех пор, пока не будут одобрены ЛП, модифицирующие течение заболевания. В то же время поскольку во многих странах мира симптоматическое лечение деменции ингибиторами холинэстеразы или мемантином является стандартной терапией, особенно при болезни Альцгеймера лёгкой и среднетяжёлой степени тяжести, при рандомизации пациентов следует проводить стратификацию применения данных препаратов.

Продолжительность исследования должна соответствовать цели проводимой терапии. Минимальная продолжительность проведения подтверждающих исследований зависит от ожидаемой скорости прогрессирования и предполагаемого действия исследуемого соединения, например, у пациентов с БА лёгкой и средней степени тяжести и продромальной БА / лёгкими когнитивными нарушениями, вызванными БА, достаточной продолжительностью проведения исследования считается минимальная продолжительность в 18 месяцев, в некоторых случаях может потребоваться проведение более длительных исследований. В зависимости от механизма действия исследуемого препарата, продолжительность проведения исследования может иметь решающее значение для достижения результата. Если при проведении исследования по изучению терапии, модифицирующей течение заболевания, у пациентов

с продромальной БА и лёгкими когнитивными нарушениями, обусловленными БА, будет продемонстрирована эффективность проводимой терапии, то будет затруднительно экстраполировать полученные результаты исследования на лечение, начатое на более поздней стадии течения заболевания (умеренная или тяжёлая деменция), следовательно, эффективность проводимой терапии должна оцениваться в двух независимых исследованиях, проводимых на разных стадиях БА.

Гипотеза об изменении течения заболевания, по-видимому, наиболее согласуется со статистическим сравнением темпов изменения клинических симптомов с течением времени (анализ различий) между группами лечения. Однако следует принимать во внимание, что, хотя известно, что естественное течение заболевания может быть линейным с течением времени, всё ещё неясно, справедливо ли предположение о сохранении линейности при проведении клинического исследования с промежуточным (потенциально модифицирующим заболевание) эффектом лечения и является ли данный эффект проводимого курса терапии постоянным на протяжении всего лечения. Более того, фармакологически обратимый эффект, который усиливается с течением времени, также может привести к данному исходу. Соответственно, клиническую оценку результатов проводимой терапии в исследованиях, проводимых в параллельных группах, следует проводить регулярно, чтобы установить сохранение клинически выраженного / значимого эффекта проводимой терапии.

В качестве альтернативного дизайна исследования возможно изучение воздействия, изменяющего течение заболевания, при использовании подхода, рассчитанного по времени до наступления ожидаемого события. На ранних стадиях заболевания может быть предпочтительным определение времени, необходимого для достижения клинически значимой конечной точки, поскольку симптомы заболевания будут минимально выраженными, а изменения, возникающие с течением времени, может быть трудно оценить. Рассматриваемое событие должно иметь очевидную клиническую значимость (например, время наступления деменции), а не просто определяться как снижение показателей по шкале оценки (например, снижение ADAS-cog на 2 балла). Ожидается, что время до наступления данного события у пациентов должно быть существенным.

Описанные подходы к установлению эффекта, модифицирующего течение заболевания, имеют свои недостатки и могут быть дополнительно затруднены из-за возможного клинического улучшения

ния в состоянии пациентов, получавших плацебо, различий в показателях выбывания пациентов из исследования и отсутствия данных в целом, плохой приверженности пациентов к лечению, изменения реакции на лечение в зависимости от течения заболевания, чувствительности конечных точек с течением времени и т. д. Поэтому выбор метода первичного анализа, описание используемой статистической модели и выполнение лежащих в её основе допущений и требований должны быть подробно обоснованы при проведении клинических исследований. Признаки замедления или отсрочки наступления клинического ухудшения должны подкрепляться наличием достоверных показателей замедления прогрессирования нейродегенеративных процессов в головном мозге, что можно установить при определении биомаркеров.

Комбинация методов лечения, модифицирующих течение заболевания / Combination of treatment methods that modify the course of the disease

Поскольку патофизиологический процесс при БА включает в себя множество аспектов, которые могут быть многофакторными, можно предположить, что комбинации методов лечения, модифицирующих течение заболевания, с дополнительными механизмами действия могут играть важное терапевтическое значение. Если в исследовании изучаются два препарата в комбинации, модифицирующих течение заболевания, обычно требуется продемонстрировать вклад каждого из изучаемых ЛП в целевые механизмы действия и клиническую эффективность отдельно для каждого ЛС. Как правило, для этого требуется проведение исследования, в ходе которого комбинацию сравнивают с двумя группами монотерапии и, при необходимости, с плацебо. Тем не менее установлено, что полноценный дизайн исследования с оценкой вклада всех факторов, для оценки терапии, модифицирующей течение заболевания, может быть затруднён из-за необходимости большой выборки пациентов в течение длительного периода исследования. Исключение групп монотерапии должно быть научно обосновано, и целесообразность использования данного подхода оценивается в каждом конкретном случае.

Разработка подходов к профилактике заболевания / Development of approaches to disease prevention

Конечной целью первичной профилактики деменции является снижение заболеваемости данным заболеванием в целевой популяции. Целью

вторичной профилактики является предотвращение прогрессирования заболевания на доклинической стадии до более поздней, развёрнутой стадии. Популяция для исследований по изучению профилактики заболевания может быть расширена на основании наличия генетических маркеров (например, статус по аллелю гена Apo-E4, информация о наличии аутосомно-доминантных мутаций и т. п.), биологических маркеров (например, уровни β -амилоида и тау-белка в ликворе, содержание β -амилоида или тау-маркеров при ПЭТ и т. д.) или наличия факторов риска (например, сосудистых или метаболических). БА является многофакторным заболеванием, однако относительный вклад каждого фактора риска в развитие заболевания всё ещё не установлен, и сложно экстраполировать общий риск для популяции на уровень риска для конкретного человека. Исследования по изучению профилактики заболевания требуют наличия большой выборки участников исследования и длительного наблюдения, обычно не менее 3 лет. Все используемые варианты дизайнов исследований должны быть тщательным образом спланированы и научно обоснованы.

Поведенческие и психиатрические симптомы деменции / Behavioral and psychiatric symptoms of dementia

В целом симптоматическое лечение БА также направлено на устранение поведенческих и психиатрических симптомов деменции, таких как возбуждение, агрессивное поведение, апатия, психозы (бред и галлюцинации), симптомы депрессии, тревога и нарушения сна. Несмотря на то, что поведенческие и психиатрические симптомы не включены в основную диагностическую классификацию БА, они широко распространены в популяции пациентов с БА, являются важной причиной ухудшения клинического состояния пациентов с более поздними стадиями деменции и связаны с увеличением тяжести заболевания и уровня стресса, особенно в отношении членов семьи или лиц, осуществляющих уход за пациентами. В то время как группы поведенческих симптомов, таких как возбуждение и агрессия, более распространены на поздних стадиях деменции, группы симптомов, связанных с настроением, такие как депрессия и апатия, чаще встречаются на более ранних стадиях патологии. Не установлено, является ли совокупность симптомов и кластеров эмпирической или подтверждается биологической достоверностью, поэтому возможность воз-

действия на один симптом или группу симптомов в отношении поведенческих и психиатрических симптомов должна быть чётко обоснована и будет зависеть от механизма действия ЛП.

Для того, чтобы рассматривать симптоматическое лечение поведенческих и психиатрических симптомов деменции, как отдельное показание к применению препарата, его следует изучать в рамках проведения отдельного исследования. Это требует использования надёжных и валидных инструментов оценки исследуемой популяции пациентов на конкретных стадиях заболевания. Когнитивные способности и функциональное состояние должны оцениваться в данных исследованиях в качестве вторичных конечных точек, чтобы исключить эффект ухудшения на данные домены. Поведенческие и психиатрические симптомы деменции также могут быть использованы в качестве вторичных конечных точек в исследованиях, направленных на оценку когнитивных функций в качестве основной цели, однако, в данном случае нельзя экстраполировать отдельный показатель.

Особенности дизайна исследований при изучении поведенческих и психиатрических симптомов деменции / Features of research design in the study of behavioral and psychiatric symptoms of dementia

При оценке поведенческих и психиатрических симптомов деменции предпочтительно проведение плацебо-контролируемого исследования, проводимого в двух параллельных группах. Стандарты оказания медицинской помощи сильно отличаются в зависимости от места проведения исследования, и необходимо приложить все усилия, чтобы максимально снизить данные различия при проведении клинических исследований. При проведении исследований по оценке симптоматического лечения поведенческих и психиатрических симптомов деменции при БА рекомендуемая продолжительность исследования составляет от 8 до 12 недель, однако, продолжительность исследования зависит от симптомов и их выраженности и должна быть обоснована. В клинической практике лечение затем может быть продолжено, и требуются более долгосрочные данные для определения поддержания эффективности терапии, побочных эффектов, синдрома отмены и оценки безопасности. Этапа проведения открытой расширенной фазы может оказаться недостаточно, если у заявленной популяции пациентов возникнут серьёзные проблемы с безопасностью, в данном случае необходимо проведение исследования в параллельных группах.

Методы, анализы, направленные на демонстрацию эффекта лечения / Methods of analysis aimed at demonstrating the effect of treatment

Выбор метода статистического анализа, включая обработку недостающих данных, должен быть проведён в соответствии с установленной задачей оценки. Первичный анализ будет связан с наличием различных допущений, которые могут быть проверены с помощью чувствительного анализа, приведённого в соответствие с одной и той же целью оценки. Дополнительные анализы, возможно, направленные на достижение других задач при оценке, также могут помочь в интерпретации данных исследования. Выбор метода статистического анализа должен быть заранее оговорён и его использование должно быть полностью обосновано в протоколе исследования.

Дополнительные методы анализа, направленные на демонстрацию характеристик лечения, модифицирующих течение заболевания, могут быть применены после установления и оценки эффекта лечения, чтобы установить теоретическую основу эффекта лечения, в частности, с помощью клинических данных установить эффект, изменяющий течение заболевания. Эта дополнительная мера будет способствовать более глубокому пониманию механизма действия и долгосрочного воздействия на соответствующие биомаркеры.

Исследования у особых групп пациентов / Research in special patient groups

В зависимости от изучаемого диагностического объекта исследования может потребоваться изучение различных возрастных групп, например, пожилых и очень пожилых пациентов с БА. В терапевтические подтверждающие исследования следует включить достаточное количество пациентов пожилого возраста (>65 лет, >75 лет и >85 лет соответственно). Количество субъектов пожилого возраста в возрасте 75 лет и старше, включённых в (основные) исследования, должно быть достаточным для оценки эффективности и безопасности в данной возрастной группе. Популяция должна отражать целевую группу исследования с точки зрения возраста, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Оценка безопасности / Safety assessment

В целом, должна быть проведена стандартная оценка клинической безопасности ЛП, предназна-

ченных для долгосрочной терапии. Выявленные побочные эффекты должны быть описаны в зависимости от продолжительности лечения, применяемой дозы, времени разрешения, особенно для различных возрастных групп (например, пожилых пациентов) и других соответствующих переменных. Данные клинического наблюдения должны быть дополнены соответствующими лабораторными исследованиями и электрофизиологическими данными (например, электрокардиограммой). Все нежелательные явления, возникающие в ходе проведения клинических исследований, должны быть полностью задокументированы и описаны, с отдельным анализом серьезных нежелательных явлений, связанных с приёмом ЛП, нежелательных явлений, приводящих к выбыванию участников исследования и к летальному исходу. Следует уделить особое внимание оценке потенциальных нежелательных явлений, характерных для исследуемого класса ЛП, в зависимости от их воздействия на различные рецепторы или ферменты, например, холиномиметических эффектов ингибиторов холинэстеразы. Магнитно-резонансная томография необходима для выявления патологии, связанной с амилоидозом, таких как кровотечение, признаки воспаления и/или отёка и другие. После проведения краткосрочных клинических исследований рекомендуется продолжить лечение и последующее наблюдение в течение как минимум 6 месяцев. Этого можно достичь, продлив фазу открытого исследования у пациентов, которые, как считается, отвечают на лечение и желают продолжить лечение.

Нежелательные явления со стороны нервной системы / Undesirable effects from the nervous system

Особое внимание следует уделять возникновению или обострению нежелательных явлений со стороны нервной системы, в особенности нарушений мозгового кровообращения, экстрапирамидных симптомов, дезориентации, нарушению походки, возникновению судорог, энцефалопатии и т. д. В зависимости от механизма действия изучаемого препарата и целевого воздействия могут возникать специфические неврологические нежелательные явления, требующие особого наблюдения, например, накопление β -амилоида, образование антител и т. п. при применении биологических препаратов. Кроме того, следует систематически контролировать влияние отмены исследуемого препарата.

Нежелательные явления со стороны психики / Undesirable mental phenomena

Особое внимание следует уделять возникновению галлюцинаций и других признаков и симптомов аффективных или психотических расстройств. Поведенческие отклонения, в частности, дезориентация, возбуждение и агрессивное поведение, должны регистрироваться в зависимости от фармакодинамического профиля исследуемого препарата.

Передозировка и попытки суицида / Overdose and suicide attempts

В зависимости от механизма действия изучаемого препарата, предполагаемой схемы лечения следует изучить риски и последствия возможной передозировки препаратом. Способность исследуемого препарата вызывать суицидальные мысли и суицидальное поведение следует систематически оценивать с помощью одобренных шкал оценки таких как InterSePT Scale for Suicidal Thinking или Columbia Suicidality Severity Rating Scale (C-SSRS) или других валидированных инструментов. Следует предоставить информацию о частоте суицидальных событий (от суицидальных мыслей до завершённого самоубийства); следует оценить любое влияние препарата в зависимости от дозы, продолжительности лечения и наличия других сопутствующих факторов. Следует предоставить краткие описания утверждений или поведения пациентов, склонных к суициду.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы / Adverse events from the cardiovascular system

В зависимости от фармакодинамического профиля ЛП следует изучить его влияние на сердечно-сосудистую систему, например, возникновение ортостатической гипотензии, возможность возникновения аритмий или повышенный риск развития инфаркта миокарда.

Долгосрочная безопасность / Long-term safety

Накопленный клинический опыт, как правило, должен включать данные о большой и репрезентативной группе пациентов, следует учитывать, что долгосрочная безопасность может отличаться в зависимости от различных подтипов деменции, а также в разных возрастных группах (молодые пациенты, пожилые и очень пожилые пациенты). Особое внимание следует уделять пациентам на ранних стадиях заболевания (доклинической, продромальной), которые могут проходить лечение на бессимптомной стадии в течение многих лет, но у которых могут

возникать определённые нежелательные явления. Влияние на смертность следует оценивать на долгосрочной основе, особенно в отношении пациентов с бессимптомным течением заболевания.

Заключение / Conclusion

В ходе анализа доступной информации о существующих подходах к планированию программ разработки лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера, отражённой в доступной ли-

тературе и международных руководствах, и анализа руководства ЕМА (ЕС) и FDA (США), установлено, что рекомендации ЕМА, представленные в данной публикации, могут быть использованы. В то же время при проведении клинических исследований при разработке лекарственных препаратов на территории ЕАЭС необходимо соответствие всех исследований, проводимых с целью дальнейшей регистрации новых лекарственных препаратов на территории ЕАЭС, нормативно-правовым актам и действующему законодательству.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: *Соловьёва А. П.* — идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *Сурмило И. М.* — сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, редактирование и переработка рукописи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 124022300127-0).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соловьёва Анна Петровна — к. м. н., главный эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: soloviova@expmed.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-8934>

Сурмило Ирина Михайловна — эксперт 1 категории ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9845-1018>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The greatest contribution is distributed as follows: *Solovyova AP* — the idea of the work, collection and systematization of data, analysis and synthesis of literature data, design, approval of the final version of the manuscript for publication; *Surmilo IM* — collection and systematization of data, analysis and synthesis of literature data, editing and processing of the manuscript.

Funding

The work was performed within the framework of the Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00001-25-00 for applied scientific research (state registration number NIR 124022300127-0).

ABOUT THE AUTHORS

Anna P. Solovyova — PhD, Cand. Sci. (Med), Chief expert of Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: soloviova@expmed.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-8934>

Irina M. Surmilo — expert of the 1st category of Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9845-1018>

Список литературы / References

1. Mattap SM, Mohan D, McGrattan AM, et al. The economic burden of dementia in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2022 Apr;7(4):e007409. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007409>.
2. Мхитарян ЭА, Воробьева НМ, Ткачева ОН и др. Распространённость когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные

- российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):44-53. [Mkhitarian EA, Vorobieva NM, Tkacheva ON, et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-44-53>.
3. Чердак М.А., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., и др. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2024;124(4-2):5-11. [Cherdak MA, Mkhitarian EA, Sharashkina NV, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults in the Russian Federation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4-2):5-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240425>.
 4. Kenne Malaha A, Thébaut C, Achille D, et al. Costs of Dementia in Low-And Middle-Income Countries: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2023;91(1):115-128. <https://doi.org/10.3233/JAD-220239>.
 5. Меркулов В.А., Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Глобальный спектр разработки инновационных лекарственных препаратов: описательный обзор. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):14-28. [Merkulov VA, Yagudina RI, Serpik VG. Global Pipeline of Innovative Medicinal Products: A Narrative Review. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):14-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-14-28>.
 6. WHO: Global Status Report on the Public Health Response to Dementia. Geneva: World Health Organization 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>.
 7. Jia L, Du Y, Chu L, et al; COAST Group. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*. 2020 Dec;5(12):e661-e671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7).
 8. Зоркина Я.А., Морозова И.О., Абрамова О.В., и др. Применение современных классификационных систем для комплексной диагностики болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):121-127. [Zorkina YA, Morozova IO, Abramova OV, et al. Use of modern classification systems for complex diagnostics of Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):121-127. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401121>.
 9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
 10. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
 11. Гаврилова С.И. Эволюция диагностических границ болезни Альцгеймера и новые терапевтические возможности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):38-44. [Gavrilova SI. Evolution of the diagnostic frontiers of Alzheimer's disease and new therapeutic possibilities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11-2):38-44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211238>.
 12. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3).
 13. Cummings J, Zhou Y, Lee G, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 May 25;9(2):e12385. <https://doi.org/10.1002/trc2.12385>. Erratum in: *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 Jun 28;9(2):e12407. <https://doi.org/10.1002/trc2.12407>.
 14. Rabaneda-Bueno R, Mena-Montes B, Torres-Castro S, et al. Advances in Genetics and Epigenetic Alterations in Alzheimer's Disease: A Notion for Therapeutic Treatment. *Genes (Basel)*. 2021 Dec 8;12(12):1959. <https://doi.org/10.3390/genes12121959>.
 15. Stone G. Researching Alzheimer's disease medicines: setbacks and stepping stones. 33rd International Conference of ADI; 2018.
 16. Черданцева, Ю.Е., Орлова, А.С., Акарачкова, Е.С., и др. Особенности семейной формы болезни Альцгеймера с ранним началом. *Фарматека*. 2018;(14):18-25. [Cherdantseva YuE, Orlova AS, Akarachkova, ES, et al. Features of the familial form of early-onset Alzheimer's disease. *Pharmateca*. 2018;(14):18-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.14.18-25>.