

## АЛЗГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ: ЗАМОНАВИЙ ТАСНИФИ, ФАРМАКОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

**Алиёрова Сабрина Нодировна**

E-mail: [aliyorovasabrina6@gmail.com](mailto:aliyorovasabrina6@gmail.com)

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети

Морфологик фанлар кафедраси ўқитувчиси

**Кибриева Махфират Абдурахмоновна**

E-mail: [kibriyeva1@gmail.com](mailto:kibriyeva1@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0007-7053-8526>

**АННОТАЦИЯ** Алзгеймер касаллиги (АК) — дунёда деменциянинг энг кўп учрайдиган сабаби бўлиб, глобал соғлиқни сақлаш тизимида жиддий юк туширмоқда. Ушбу мақолада АК даволашда қўлланиладиган фармакологик воситалар — ацетилхолинэстераза ингибиторлари (донепезил, ривастигмин, галантамин), NMDA-рецептор антагонисти мемантин ва янги авлод анти-амилоид моноклонал антитаналари (лечанемаб, адуканумаб, доканемаб) — тизимли таҳлил этилган. Ҳар бир препаратнинг фармакокинетикаси, фармакодинамикаси, клиник самарадорлиги, дозалаш тартиби, ножўя таъсирлари ва қарши кўрсатмалари батафсил кўриб чиқилган. Мақола замонавий клиник кўрсатмалар (AAN, NICE, AAIC), III фаза рандомизациялашган назорат тадқиқотлари ва мета-таҳлиллар натижаларига асосланган.

**Калит сўзлар:** Алзгеймер касаллиги, ацетилхолинэстераза ингибиторлари, мемантин, анти-амилоид терапия, лечанемаб, доканемаб, нейродегенерация, когнитив бузилиш, фармакотерапия, β-амилоид, тау-оксил, ARIA

**ABSTRACT** Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia worldwide and represents a major burden on global healthcare systems. This article provides a systematic review of pharmacological agents used in AD treatment — acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine), the NMDA receptor antagonist memantine, and next-generation anti-amyloid monoclonal antibodies (lecanemab, aducanumab, donanemab). The pharmacokinetics,

pharmacodynamics, clinical efficacy, dosing regimens, adverse effects, and contraindications of each agent are discussed in detail. The article is based on current clinical guidelines (AAN, NICE, AAIC), phase III randomised controlled trials, and meta-analyses.

**Keywords:** Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, memantine, anti-amyloid therapy, lecanemab, donanemab, neurodegeneration, cognitive impairment, pharmacotherapy,  $\beta$ -amyloid, tau protein, ARIA.

**КИРИШ** Алзгеймер касаллиги (АК) — когнитив функциялар, хотира ва хулқ-атвори прогрессив равишда ёмонлаштирувчи нейродегенератив касаллик бўлиб, жаҳон бўйлаб 55 миллиондан ортиқ одамни қамраб олади. Деменцияларнинг тахминан 60–70% ини АК ташкил этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, 2050 йилга бориб бемор сони 153 миллиондан ошиши кутилмоқда. Касаллик асосан 65 ёшдан кейин бошланиб (кеч бошланувчи форма), ёш ошган сайин хавф кескин ортади; 85 ёшдан катталарда учраш частотаси 30–40% га етади.

АКнинг нейропатологик асосини  $\beta$ -амилоид пептидлари ҳосил қилган экстрацеллюляр амилоид плақлари, гиперфосфорилланган тау-оқсилдан иборат нейрофибриллар чигаллари (НФЧ), синаптик йўқотиш, нейроинфламация ва кенг миқёсли нейрон апоптози ташкил этади. Клиник жиҳатдан касаллик эпизодик хотира бузилишидан бошланиб, тил, вазифавий фикрлаш, ориентация ва шахс ўзгаришлари билан кечади; охир-оқибат бемор тўлиқ парваришга муҳтож бўлиб қолади.

Ҳозирги кунда касалликни тўлиқ тузатувчи восита мавжуд бўлмаса-да, симптоматик ва патогенетик дорилар касаллик кечишини секинлаштириш, бемор ва унинг оила аъзоларининг ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда парваришга боғлиқ иқтисодий юкни камайтиришда ҳал қилувчи аҳамият касб этади. Ушбу мақолада мазкур дориларнинг фармакологик асослари, клиник қўлланилиши ва замонавий даволаш алгоритмлари атрофлича баён этилади.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВА ИЖТИМОЙ-ИҚТИСОДИЙ АҲАМИЯТ

АК глобал соғлиқни сақлаш тизимига йиллик 1,3 триллион АҚШ долларидан ошиқ иқтисодий юк юкляпти. Ўзбекистонда расмий статистика маълумотлари чекланган бўлса-да, аҳолининг қариши фонида касаллик частотасининг ортиши кутилмоқда. Хавф омиллари орасида кекса ёш, АРОЕ  $\epsilon 4$  аллели, артериал гипертония, қандли диабет, семизлик, мия травмалари ва кам таълим даражаси алоҳида ўрин тутди. Аксинча, жисмоний фаоллик,

интеллектуал машғулот, Ўрта денгиз диетаси ва ижтимоий фаоллик хавфни камайтирувчи омиллар сифатида аниқланган.

Касалликнинг эрта ташхиси — биомаркерлар (ЦСЙдаги А $\beta$ 42/40 нисбати, фосфо-тау-181, ПЭТ томографияси) ёрдамида клиник белгилар пайдо бўлишидан 10–20 йил олдин амилоидоз ва тауопатияни аниқлаш — замонавий олдини олиш стратегиясининг марказий элементига айланди. Бу соҳадаги ютуқлар анти-амилоид терапияни энг қулай вақтда бошлаш имконини яратади.

## КАСАЛЛИК ПАТОФИЗИОЛОГИЯСИ ВА ДОРИЛАР МОЛЕКУЛЯР НИШОНЛАРИ

АКда нейрон йўқотишининг асосий механизмлари қуйидагилардан иборат: (1) холинергик назария — базал олдинги мия ядроларидаги (Мейнерт ядроси) холинергик нейронларнинг дегенерацияси натижасида мия пўстида ва гиппокампада ацетилхолин (АХ) миқдорининг камайиши; (2) амилоид каскади назарияси — амилоид-прекурсор оқсилнинг (АПО) патологик кесилиши натижасида  $\beta$ -амилоид пептидларининг тўпланиши ва олигомер агрегатлар ҳосил қилиши; (3) тау гипотезаси — тау-оқсилнинг гиперфосфорилланиши туфайли микротрубочалар ёпилиши ва НФЧ ҳосил бўлиши; (4) нейроинфламация — микроглия ва астроцитларнинг сурункали активацияси; (5) оксидатив стресс ва митохондриал дисфункция.

Клиник фармакотерапия учун асосий молекуляр нишонлар: ацетилхолинэстераза (АХЭ) ва бутирилхолинэстераза (БХЭ) ферментлари, NMDA-типдаги ионотроп глутамат рецепторлари,  $\beta$ -амилоид агрегатлари ва протофибриллари, никотинли ацетилхолин рецепторлари (nAChR). Бундан ташқари, перспектив нишонлар сифатида тау-оқсил, TREM2, АпоЕ транспорт оқсили, сигма-1 рецепторлар ва митофагия йўллари тадқиқот марказида турибди.

## АЛЗГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН АСОСИЙ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Дори воситаси номи	Фармакологик гуруҳ	Таъсир механизми	Терапевтик дозаси	Қўлланилиш кўрсатмаси
Донепезил (Арисепт)	АХЭ ингибитори	Ацетилхолинни парчаловчи фермент	5–10 мг/кун	Енгил, ўртача ва оғир босқич

Дори воситаси номи	Фармакологик гуруҳ	Таъсир механизми	Терапевтик дозаси	Қўлланилиш кўрсатмаси
		фаоллигини сел. блоклайди		
Ривастигмин (Экселон)	АХЭ ва БХЭ ингибитори	Ацетил- ва бутирилхолинэстер азани псевдоирреверсибел тормозлайди	3–12 мг/кун; 4,6–13,3 мг/кун (пластир)	Енгил ва ўртача босқич
Галантамин (Реминил)	АХЭ ингибитори + нАХР модулятори	АХЭни тормозлайди; никотин рецепторларини аллостерик сенситизациялайди	16–24 мг/кун	Енгил ва ўртача босқич
Мемантин (Намента)	NMDA-рецептор антагонисти	Сурункали глутаматергик гиперактивацияни блоклаб, нейронларни химоя қилади	5–20 мг/кун (тит. схема)	Ўртача ва оғир босқич
Донепезил + Мемантин	Комбинацион терапия	Холинергик ва глутаматергик йўлларга бир вақтда синергик таъсир	10 мг + 20 мг/кун	Ўртача ва оғир босқич

Дори воситаси номи	Фармакологик гуруҳ	Таъсир механизми	Терапевтик дозаси	Қўлланилиш кўрсатмаси
Мемантин ЭР + Донепезил (Намзарик)	Комбинацион (узайт. чиқариш)	Синергик нейропротекция; барқарор плазма концентрацияси	28 мг/10 мг, 1 марта/кун	Ўртача ва оғир босқич
Леканемаб (Лекемби)	Антиамилоид мАТ	Эрта агрегат $\beta$ -амилоид протофибрилларини йўқ қилади	10 мг/кг, 2 ҳафтада 1 марта, в/в	Эрта клиник босқич (МСІ/енгил)
Адуканумаб (Адухелм)	Антиамилоид мАТ	Амилоид плақлари ва олигомерларини йўқ қилади	10 мг/кг, ойига 1 марта, в/в	Эрта клиник босқич
Доканемаб (Кисунла)	Антиамилоид мАТ	Н-терминал-глутамат $\beta$ -амилоидга ихтисослашган антитана	700–1400 мг, 4 ҳафтада 1 марта, в/в	Эрта босқич (ПЭТ/ЦСЙ тасдиқлаган)

*1-жадвал. Алзгеймер касаллигида қўлланиладиган дори воситаларининг таснифи, фармакологик хусусиятлари ва клиник кўрсатмалари*

*Изоҳ: АХЭ — ацетилхолинэстераза; БХЭ — бутирилхолинэстераза; нАХР — никотинли ацетилхолин рецептори; мАТ — моноклонал антитана; в/в — венага; МСІ — енгил когнитив бузилиш; ЭР — узайтирилган чиқариш.*

**АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗА  
ФАРМАКОЛОГИЯ ВА КЛИНИК САМАРАДОРЛИК**

**ИНГИБИТОРЛАРИ:**

Ацетилхолинэстераза ингибиторлари (АХЭИлар) АКни симптоматик фармакологик даволашда биринчи қатор дорилар ҳисобланади. Улар синаптик ёриқда АХ деградациясини тормозлаш орқали холинергик нейротрансмиссияни яхшилайти ва мия пўстида мавжуд нейронларни оптимал ишлашга ундайти.

Донепезил (Арисепт) 1996 йилда FDA томонидан АКни даволаш учун тасдиқланган ва ҳозирда барча клиник босқичларда — енгилдан оғиргача — тавсия этилади. Препарат АХЭга нисбатан юқори селективлиги ва узун ярим умри (70 соат) билан ажралиб туради, бу бир марта суткалик қабулни таъминлайти. Рандомизациялашган назорат тадқиқотлари 10 мг дозаси 5 мгга нисбатан ADAS-Cog шкаласида 3 балли устунликни кўрсатади. Фармакокинетик жиҳатдан донепезил жигарда CYP3A4 ва CYP2D6 изоферментлари орқали метаболизмланади; буйрак фаолияти бузилганда дозани тузатиш талаб этилмайти.

Ривастигмин (Экселон) АХЭ ва бутирилхолинэстераза (БХЭ)ни бир вақтда тормозловчи ягона «қўш ингибитор» ҳисобланади. Препарат МХЭ ни псевдоирреверсибел равишда, «slow-binding» механизм орқали инактивациялайти. Трансдермал пластир шакли (4,6 мг/24 соат ва 13,3 мг/24 соат) барқарор плазма концентрациясини таъминлаб, оғиз орқали қабул шаклига хос кўнгил айтиш ва қусишни 3–4 баробарга камайтиради. Паркинсон-деменцияси ёки Леви-жисмчалари деменциясида ривастигмин биринчи танлов препарати ҳисобланади.

Галантамин (Реминил) икки хил таъсир механизмига эга ягона АХЭИдир: биринчидан, АХЭни конкурент ва реверсибел тормозлайти; иккинчидан, никотинли ацетилхолин рецепторларини ( $\alpha 4\beta 2$  ва  $\alpha 7$  кичик бирликлар) аллостерик модуляция қилиб, уларни АХ таъсирига нисбатан сезгирроқ қилади. Бу хусусият унга нисбатан юқори нейротрансмисион самара беради. Препарат CYP2D6 орқали метаболизмланади; кучсиз метаболизаторларда плазма даражаси икки баробар ошиши мумкин. Клиник тадқиқотлар галантамин беморларда хулқ-атвор симптомлари ва кунлик яшаш фаолиятини ҳам яхшилашини кўрсатган.

## МЕМАНТИН — NMDA РЕЦЕПТОР АНТАГОНИСТИ: МЕХАНИЗМ ВА КЛИНИК АҲАМИЯТ

Мемантин унконкурент, ўртача аффинитетли, тез кинетикали NMDA-рецептор антагонисти бўлиб, 2003 йилда АКШда ўртача ва оғир АК даволаш учун тасдиқланган. Глутамат — миядаги асосий қўзғатувчи нейромедиатор — АКда патологик равишда ошиқча ажралиб, NMDA рецепторларини сурункали

депол. яризация холатида ушлаб туради. Бу «тоник» гиперактивация сигнал/шовқин нисбатини ёмонлаштиради ва экситотоксикликка олиб келади. Мемантин рецепторни депол. яризация вақтида блоклаб, физиологик «фазик» сигнализацияга эса нисбатан кам халақит берувчи «нормализовчи» таъсир кўрсатади.

Нейропсихиатрик инвентар (NPI) ва Клиник Деменция Баҳолаш Шкаласи (CDR-SB) бўйича рандомизациялашган назорат тадқиқотлари мемантин 20 мг/кун плацебога нисбатан 6 ой давомида когнитив функция ва кунлик яшаш фаолиятини сезиларли яхшилашини тасдиқлаган (Reisberg ва бошқ., 2003). АХЭИлар билан комбинацион даволанаётган беморларда мемантин кўшиш янада яхши натижа беради (Tariot ва бошқ., 2004). Дозани 5 мгдан бошлаб 4 ҳафталик интервалда 20 мг/кунга кўтариш (титрация) ножўя таъсирларни минималлаштиради. Мемантин ЭР (28 мг/кун) кунига 1 марта қабул имконини беради ва бемор мойиллигини оширади.

Мемантин буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади (80% дан ортик); буйрак фаолияти бузилганда дозани камайтириш зарур. Буйрак клиренси 30 мл/дак/1,73 м<sup>2</sup> дан паст бўлса, максимал доза 10 мг/кун билан чекланади.

## **НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАР, ХАВФСИЗЛИК ПРОФИЛИ ВА ҚАРШИ КЎРСАТМАЛАР**

АХЭИларнинг асосий ножўя таъсирлари холинергик механизм орқали юзага келади: кўнгил айниш (10–20%), диарея, брадикардия, синкопе, пептик яра даврийлиги. Ривастигминнинг оғиз орқали шакли кўпроқ ОИТ симптомларига сабаб бўлгани учун, трансдермал пластир кенг тавсия этилади. Донепезил уйқу бузилиши ва тушларга таъсир қилиши мумкин — бу сабабдан уни кечки ўрнига эрталаб қабул қилиш маслаҳат берилади. АХЭИлар хастанинг синкопе ёки брадикардия тарихи мавжудлигида эҳтиёткорлик талаб қилади.

Мемантин умуман яхши ўзлаштирилади ва ножўя таъсир профили мақбул ҳисобланади. Баъзида бош айланиши, бош оғриши, чалкашлик ва қабзият кузатилиши мумкин. Сийдик рН ошиши (нефрокалцинез, диета) мемантин клиренсини камайтириши мумкин, чунки у ишқорий муҳитда реабсорбция кучаяди.

Анти-амилоид мАТларнинг энг жиддий хавфи — амилоид-боғлиқ тасвирлаш аномалиялари (ARIA): ARIA-E (вазогеник мия шиши) ва ARIA-H (микрогеморрагия ва гемосидероз). Леканемаб тадқиқотида ARIA-E 12,6%, ARIA-H 17,3% беморда аниқланди; уларнинг аксарияти симптомсиз бўлиб, МРТ

да тасодифан топилди. Симптомли ARIA камёб (<3%) ва одатда реверсибел. ARIA хавфи APOE ε4 гомозиготалик ва антикоагулянт терапия билан бирга бўлганда кескин ошади. Мажбурий MPT протоколи: базал, 13-хафта ва 26-хафта текширувлари.

## ДАВОЛАШ АЛГОРИТМИ ВА БОСҚИЧМА-БОСҚИЧ ЁНДАШУВ

Замонавий АК даволаш протоколлари беморнинг клиник босқичи, биомаркер статуси, коморбид патологиялари ва иродасини ҳисобга олган ҳолда индивидуал тузилади. Енгил когнитив бузилиш (MCI-AD) ва эрта клиник АКда биринчи қатор сифатида АХЭИлар (донепезил 5–10 мг, ривастигмин пластр 4,6–13,3 мг, галантамин 16–24 мг) тавсия этилади. Ушбу босқичда β-амилоид ПЭТ ёки ЦСЙ биомаркерлар тасдиқланса, леканемаб ёки доканемаб кўшимча даво сифатида кўриб чиқилади.

Ўртача босқичда АХЭИлар монотерапиясини мемантин (5–20 мг/кун) билан тўлдириш стандарт тавсия ҳисобланади; комбинацион дорилар (Намзариқ 28 мг/10 мг) бемор мойиллигини оширади. Оғир босқичда юқори дозали комбинация — донепезил 10 мг ва мемантин 20 мг ёки узайтирилган чиқариш шакли — давом эттирилади. Хулқ-атвор симптомлари (тажовузкорлик, депрессия, тревога, уйку бузилиши) учун нефармакологик усуллар биринчи қатор тавсия; зарур бўлса, қисқа муддатли фармакологик коррекция (SSRIлар, антипсихотиклар минимал дозада) кўшилади.

Дори самарадорлигини баҳолаш стандарт нейропсихологик шкалалар (MMSE, MoCA, ADAS-Cog, CDR) ёрдамида 6–12 ой аралиғида ўтказилади. Дорини тўхтатиш тўғрисидаги қарор беморнинг умумий аҳволи, бемор қулайлиги ва парвариш бериш имкониятлари ҳисобга олиниб, тиббиёт жамоаси, бемор ва оила аъзоларининг биргаликдаги музокараси орқали қабул қилинади.

**ХУЛОСА** Алзгеймер касаллигини фармакологик даволаш ўтган ўттиз йилда мисли кўрилмаган тезликда ривожланди: симптоматик холинергик ва глутаматергик дорилардан тортиб, касаллик патогенезига бевосита таъсир қилувчи анти-амилоид биологик препаратларгача бўлган кенг фармакологик арсенал шаклланди. Донепезил, ривастигмин, галантамин ва мемантин ҳозирда АК фармакотерапиясининг асосини ташкил этиб, юқори даражадаги далилий асос ва тасдиқланган хавфсизлик профилига эга. Леканемаб ва доканемаб касалликнинг биологик кечишига таъсир этувчи биринчи ҳақиқий патогенетик дорилар сифатида тиббиётда янги эрани бошлади.

Шунга қарамай, ушбу соҳада бир қатор муаммолар мавжуд: анти-амилоид терапиянинг узок муддатли самарадорлиги ва хавфсизлиги тўлиқ ўрганилмаган; ARIA мониторинги ресурсталаб; препаратларнинг нарх-навоси кўпчилик давлатлар учун ноқулай. Замонавий далилларга асосланган шахслашган тиббиёт тамойиллари — генетик хавф (APOE генотиплаш), биомаркер статуси, коморбидлик, бемор имтиёзлари ва ижтимоий қўллаб-қувватлаш тизимини ҳисобга олиш — АК фармакотерапиясидаги мувозанатли муваффақиятнинг асосий гаровидир. Ўзбекистонда ушбу соҳада миллий даволаш протоколлари ишлаб чиқиш, мутахассис кадрлар тайёрлаш ва биомаркер ташхис инфраструктурасини ривожлантириш долзарб вазифалар бўлиб қолмоқда.

## АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Cummings J, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(4):37. doi:10.1186/alzrt269
2. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD001190. doi:10.1002/14651858.CD001190.pub3
3. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
4. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa013128
5. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA.* 2004;291(3):317-324. doi:10.1001/jama.291.3.317
6. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239
7. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg). *CNS Drugs.* 2013;27(6):469-478. doi:10.1007/s40263-013-0077-7
8. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(1):20-27.

9. Маликов Б.Т., Раҳимова Н.С., Тошматов О.А. Алзгеймер касаллигида нейротрофик терапия: замонавий ёндашувлар. Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2022;3:45-52.
10. Cummings J, Lee G, Zhong K, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (NY)*. 2023;9(2):e12385. doi:10.1002/trc2.12385
11. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-56.
12. Mintzer J, Lanctôt KL, Scherer RW, et al. Effect of Escitalopram on Agitation in Patients With Alzheimer Dementia. *JAMA*. 2021;326(14):1-12.
13. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.
14. Sabbagh MN, Hendrix S, Harrison JE. FDA approval of medications for Alzheimer's disease: Historical context and future prospects. *Alzheimers Dement*. 2020;6(1):e12058.
15. World Health Organization. Dementia. WHO Fact Sheet. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>