

# Эффективность антиамилоидных моноклональных антител в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера

М.О. Кутушева, Р.А. Тахиров

Адрес для переписки: Мария Олеговна Кутушева, kutushevam1@gmail.com

Для цитирования: Кутушева М.О., Тахиров Р.А. Эффективность антиамилоидных моноклональных антител в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 76–82.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-76-82

*Болезнь Альцгеймера остается ведущей причиной инвалидизирующих когнитивных нарушений у пожилого населения. Разработка антиамилоидных моноклональных антител знаменует первое появление эффективного болезньюмодифицирующего подхода к терапии данного заболевания. Механизм действия этих препаратов основан на селективном связывании патологического амилоида и повышении его клиренса из головного мозга, что приводит к замедлению когнитивного снижения. Несмотря на статистически значимое преимущество антиамилоидных моноклональных антител, показанное в исследованиях, вопрос о клинической пользе остается спорным. Применение препаратов имеет ограничения, в том числе повышенный риск развития амилоид-ассоциированных визуализационных аномалий, необходимость ранней диагностики пациентов, доступность нейровизуализационных методов, а также требование всесторонней оценки соотношения риска и пользы. В статье проанализированы данные литературы об основных звеньях патогенеза болезни Альцгеймера, распространенных методах лечения и их ограничениях. Представлен обзор трех одобренных FDA моноклональных антител (адуканумаб, леканемаб, донанемаб), включающий механизмы действия, результаты клинических исследований, особенности применения, сравнительный профиль эффективности и безопасности.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, моноклональные антитела, антиамилоидная терапия, леканемаб, донанемаб, адуканумаб, болезньюмодифицирующая терапия

## **Болезнь Альцгеймера: описание и патогенез**

Согласно анализу Global Burden of Disease (GBD) за 2021 г., распространенность, смертность и нагрузка (в пересчете на потерянные годы жизни и инвалидность, disability-adjusted life year, DALY) из-за болезни Альцгеймера (БА) и других деменций продолжают расти [1, 2]. По прогнозам, к 2050 г. количество пациентов с деменцией увеличится втрое и превысит 152 млн. Во многом подобная тенденция связана со старением населения и усилением влияния факторов риска, в том числе модифицируемых: ожирения, курения, артериальной гипертензии, повышенного уровня глюкозы, скудной умственной нагрузки и др. [3].

БА остается ведущей причиной инвалидизирующих когнитивных нарушений у пожилых пациентов, на нее приходится до 70% всех случаев деменции. БА оказывает существенное социальное и экономическое влияние на системы здравоохранения, пациентов и их семьи. По мере развития заболевания тяжесть симптомов и степень инвалидизации увеличиваются, поэтому распространение случаев раннего дебюта БА (до 65 лет) вызывает особую тревогу [4]. БА – самый распространенный представитель группы нейродегенеративных заболеваний. Это многофакторное патологическое состояние, включающее нарушения белкового обмена, нейровоспаление, нейрососудистую дисфункцию и метаболические

нарушения [5]. Результаты многолетней работы в этой области продемонстрировали критическую роль накопления амилоида бета (Аβ) и тау-белка в патогенезе БА. Накопление агрегированного Аβ в форме труднорастворимых олигомеров и фибрилл с последующим образованием амилоидных бляшек, а также формирование нейрофибриллярных клубков (neurofibrillary tangles, NFTs) из тау-белка запускает каскад процессов, приводящих к нейродегенерации [5, 6]. Одновременно с накоплением амилоидных бляшек происходят активация микроглии и высвобождение провоспалительных цитокинов, приводящих к нарушению иммунного ответа. Нейровоспаление также участвует в распространении тау-белка и нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера [7]. Кроме того, многочисленные исследования подчеркивают вклад метаболических нарушений (инсулинорезистентность, дислипидемия), митохондриальной дисфункции и окислительного стресса в повреждение нейронов и развитие клинических проявлений БА [5].

Генетические факторы играют ключевую роль в развитии семейных форм БА с ранним началом. Мутации в генах пресенилина 1, пресенилина 2 и белка – предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) и их аутосомно-доминантный характер наследования почти в 100% случаев неизбежно приводят к развитию БА [8]. Аллель аполипопротеина E4 (APOE ε4) остается наиболее значимым генетическим фактором риска БА: носительство APOE ε4 связано с ранним накоплением амилоида, усилением нейровоспаления, нарушением липидного обмена и ускорением клинического начала болезни [9].

Совокупность имеющихся данных подчеркивает, что именно накопление Аβ является одним из наиболее ранних и основных звеньев патогенетического каскада БА. Амилоидная гипотеза, несмотря на многочисленные дискуссии, остается доминирующей и фундаментальной, объясняющей запуск нейротоксических процессов, которые в дальнейшем приводят к гиперфосфорилированию тау-белка, нейровоспалению, синаптической дисфункции и прогрессирующей нейродегенерации [5]. Замедление или полная остановка этих процессов может сыграть решающую роль в вопросе рациональной терапии БА.

### **Ограничения современной терапии болезни Альцгеймера**

Этиология и патогенез БА не до конца изучены, поэтому разработка эффективной терапии весьма затруднительна. Долгое время применялось ограниченное количество препаратов, которые лишь временно облегчают состояние пациента, не оказывая долгосрочного воздействия на болезнь. Классическими препаратами считаются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) (донепезил, галантамин, ривастигмин), повышающие уровень ацетилхолина в синапсах, и антагонист NMDA-рецепторов (мемантин), снижающий эксайтотоксичность глутамата [10, 11].

Механизм действия указанных препаратов направлен на повышение уровня ацетилхолина в синаптической щели, что позволяет компенсировать дефицит холинергической передачи, ассоциированный с когнитивным снижением. Многочисленные исследования и метаанализы подтверждают, что ИАХЭ демонстрируют статистически значимое, но клинически скромное преимущество над плацебо в улучшении когнитивных функций [12]. Эти препараты наиболее эффективны на ранних стадиях БА, однако после первоначального периода стабилизации или незначительного улучшения когнитивный дефицит продолжает неуклонно прогрессировать. Кроме того, применение ИАХЭ часто ограничено их побочными эффектами, связанными с усилением холинергической передачи. Применение ИАХЭ нередко сопровождается побочными явлениями, такими как желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея), брадикардия, головокружение, сонливость, судороги. Это крайне актуально для пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией [10].

Мемантин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, одобренный для лечения умеренной и тяжелой стадий БА. Считается, что он подавляет патологическую глутаматергическую активность, уменьшая феномен эксайтотоксичности и потенциально обеспечивая нейропротективный эффект. Мемантин демонстрирует эффективность в отношении когнитивных симптомов, поведенческих нарушений и показателей повседневной активности [11, 13]. Комбинация антагонистов NMDA-рецепторов и ИАХЭ эффективнее монотерапии. Ключевым ограничением как ИАХЭ, так и мемантина является их неспособность воздействовать на этиопатогенез БА. Многие исследования подтверждают, что разница в показателях когнитивного дефицита между активной терапией и плацебо хотя и значима статистически, но нередко минимальна и не удовлетворяет растущим потребностям пациентов и их семей. Эти препараты не останавливают прогрессирующую гибель нейронов и, следовательно, не могут изменить траекторию течения заболевания [5, 13].

### **Антиамилоидные моноклональные антитела: общая информация**

До 2021 г. лекарственные препараты, используемые в терапии БА, обеспечивали симптоматический контроль, не воздействуя на механизмы, участвующие в прогрессировании заболевания [14]. Антиамилоидные моноклональные антитела (АМКАТ) стали первыми вариантами патогенетического лечения БА, которые были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). В английском варианте этот вид лечения получил название disease-modifying therapy, дословный перевод – «болезньмодифицирующая терапия». С 2021 по 2024 г. FDA было зарегистрировано три АМКАТ: адуканумаб (Aduhelm), леканемаб (Leqembi) и донанемаб (Kisunla) [15–17]. Адуканумаб и леканемаб

одобрены в рамках правил ускоренного утверждения. Такое решение обусловлено тем, что потребность в патогенетических препаратах для лечения БА огромна. Одобрение получено благодаря данным об уменьшении количества амилоидных бляшек, что послужило предварительным свидетельством клинической пользы. Получение прямых доказательств улучшения когнитивных или функциональных показателей требовало дальнейшего изучения.

Для всех АМкАТ мишенью служит патологический Аβ, накопление которого рассматривают как одну из основных теорий патогенеза БА. Механизм действия основан на пассивной иммунизации. В результате связывания АМкАТ с Аβ образуется комплекс «антитело – Аβ». Комплекс распознается макроглией и проникает в фагосомы, которые в дальнейшем сливаются с лизосомами. В образованных фаголизосомах происходит деградация Аβ с уменьшением его внеклеточного содержания [18]. При этом данные лекарственные препараты различаются эпитопной специфичностью, фармакокинетическими свойствами, а также профилями клинической эффективности и безопасности. Все АМкАТ вводят посредством внутривенной инфузии с разницей в частоте введения и дозе/требованиях к титрованию.

Самыми серьезными и частыми побочными реакциями после применения АМкАТ являются амилоид-ассоциированные аномалии визуализации (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) двух типов: локальный отек (edema, ARIA-E) и кровоизлияние (hemorrhage, ARIA-H) [19]. Подобные реакции выявляются при нейровизуализации на магнитно-резонансной томограмме (МРТ). Согласно данным клинических исследований, ключевые факторы риска развития ARIA включают [20]:

- применение анти-Аβ-моноклональных антител;
- наличие в анамнезе церебральных геморрагий;
- носительство гена АРОЕ ε4.

Развитие таких побочных эффектов связано с механизмом действия АМкАТ. Влияя на амилоидные отложения в сосудах мозга, препараты могут повреждать сосудистую стенку. Это приводит к ее повышенной проницаемости, в результате чего возникает отек (ARIA-E) или кровоизлияние (ARIA-H). Данный процесс сопровождается временным нарушением функции гематоэнцефалического барьера [19]. Все три АМкАТ применяются при БА на стадиях легких когнитивных нарушений или при деменции легкой степени, что соответствует критериям включения в подтверждающие клинические исследования.

#### Адуканумаб (Aduhelm)

В июне 2021 г. адуканумаб стал первым за почти 20 лет новым препаратом для лечения БА, одобренным FDA. Главное, он стал первым болезньюмодифицирующим средством, получившим одобрение по ускоренной процедуре [21].

Адуканумаб – рекомбинантное человеческое антитело класса иммуноглобулина IgG1, полученное от здоровых пожилых людей без когнитивных нарушений

и от пожилых людей с крайне медленным снижением когнитивных функций. В качестве мишени выступают агрегированные растворимые олигомеры и нерастворимые формы Аβ, при этом отмечается низкое сродство к мономерам Аβ [22].

Препарат вводится внутривенно один раз в четыре недели в течение 45–60 минут, начиная с дозы 1 мг/кг. После оценки переносимости в течение более шести месяцев дозу титруют до поддерживающей – 10 мг/кг [21]. Титрование дозы необходимо для минимизации побочных эффектов, преимущественно ARIA.

Эффективность препарата оценивали у пациентов с ранней стадией БА в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях III фазы – EMERGE и ENGAGE [23]. За 78 недель в исследовании EMERGE были достигнуты первичная конечная точка (изменения по сравнению с исходным результатом по клинической рейтинговой шкале деменции CDR-SB (клиническая рейтинговая шкала деменции по сумме ячеек, Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes)) и вторичные конечные точки (изменения по результатам краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), по шкале ADAS-Cog13 (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – 13-item) и ADCS-ADL-MCI (Cognitive Subscale and Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment)). Среди пациентов, получивших высокую дозу адуканумаба, скорость прогрессирования нарушений по шкале CDR-SB была на 22% ниже, чем в группе контроля ( $p = 0,012$ ). В исследовании ENGAGE адуканумаб не продемонстрировал статистически значимого преимущества по первичным и вторичным клиническим конечным точкам. Однако в предварительно заданной подгруппе пациентов, получивших не менее 14 высоких доз препарата, отмечалось замедление когнитивного снижения по шкале CDR-SB, сопоставимое с положительными результатами исследования EMERGE. При этом в обоих исследованиях зафиксировано достоверное снижение уровня ключевых биомаркеров БА, включая тау-белок по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), а также p-tau в ликворе и p-tau 181 в плазме крови. Важно отметить, что изменение биомаркеров носило время- и дозозависимый характер. Наиболее распространенными побочными эффектами были: ARIA-E (> 35%), головная боль (21%) и ARIA-H (19% – микрогеморрагии, 15% – поверхностный гемосидероз).

Несмотря на перспективность адуканумаба, его клиническая польза оказалась спорной, а одобрение и производство сопряжено с нормативными сложностями. Разработанный Biogen и Eisai препарат был снят с производства в 2024 г. в связи с желанием владельцев регистрационного удостоверения перераспределить бюджет в разработку других АМкАТ с иным механизмом действия, в частности леканумаба [24].

### Леканемаб (Leqembi)

Леканемаб получил полное одобрение регулирующих органов США (FDA) и Японии в 2023 г. [16]. В настоящее время рассмотрение заявки на одобрение препарата продолжается в Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA), а также в регулирующих органах Великобритании, Южной Кореи и Канады.

Леканемаб является гуманизированным АМкАТ класса IgG1 на основе мышинового антитела mAb158 [25]. Леканемаб селективно воздействует на промежуточные агрегаты растворимых агрегатов Аβ (протофибриллы и олигомеры), которые ассоциированы с более высокой токсичностью по сравнению с нерастворимыми агрегантами и мономерами Аβ [26]. Связываясь с протофибриллами, АМкАТ способствует их ускоренному выведению из головного мозга, тем самым препятствуя отложению Аβ и формированию бляшек. В конечном итоге происходит вторичное уменьшение отложения патологического Аβ [27].

Как и адуканумаб, леканемаб вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг, но без титрования дозы [28]. Эффективность препарата продемонстрирована в 18-месячном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы CLARITY AD, в котором участвовало 1795 пациентов в возрасте 50–90 лет с ранней стадией БА [29]. У всех участников Аβ обнаруживался в спинномозговой жидкости или на ПЭТ/КТ (компьютерная томограмма). Пациенты, получавшие леканемаб, имели статистически значимо меньшее когнитивное и функциональное ухудшение (+1,21 пункта) по сравнению с группой плацебо (+1,66 пункта) по шкале CDR-SB. По другим шкалам (вторичным конечным точкам), оценивающим когнитивные нарушения (ADAS-Cog14, ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score), ADCS-ADL-MCI), группа пациентов, получавших леканемаб, также продемонстрировала улучшение. После 18 месяцев исследования амилоидная нагрузка на ПЭТ/КТ в группе леканемаба снизилась на 55,48 центилоида (с 77,92), в то время как в группе плацебо она увеличилась на 3,64 (с 75,03). Все биомаркеры в крови и спинномозговой жидкости снижались в группе леканемаба, за исключением NFL (neurofilament light chain). Наиболее частыми побочными эффектами (более чем у 10% участников) были реакции, связанные с инфузией (26,4% в группе леканемаба против 7,4% в группе плацебо), аномалии, связанные с амилоидом (ARIA-H – 17,3 и 9,0%; ARIA-E – 12,6 и 1,7%), и головная боль (11,1 и 8,1% соответственно). При этом реакции, связанные с инфузией, были легкими или умеренными и в 75% случаев наблюдались при первом введении препарата. ARIA чаще наблюдались у носителей APOE ε4 и были выше среди гомозигот APOE ε4, чем среди гетерозигот.

Изучение долгосрочных эффектов леканемаба с использованием симуляционной модели показало, что продолжительность жизни увеличивается на 0,73 года, а качество жизни, скорректированное

по этому параметру (годы жизни с поправкой на качество, quality-adjusted life year, QALY), – на 0,75 года [30]. Модель также предсказала снижение вероятности пожизненного пребывания в учреждениях для ухода за пациентами до 25% по сравнению с 31% в группе стандартной терапии [30].

### Donanemab (Kisunla)

В 2024 г. FDA одобрило донанемаб для лечения пациентов с ранней стадией БА, включая легкие когнитивные нарушения и легкую деменцию, вызванные БА, при наличии подтвержденной амилоидной патологии. Изначально рекомендованный режим дозирования составил 700 мг внутривенно каждые четыре недели в течение первых трех инфузий с увеличением дозы до 1400 мг при последующих инфузиях [17]. Донанемаб разработан на основе мышинового антитела mE8-IgG2a и селективно нацелен на эпитоп N3pE. N3pE присутствует на формах Аβ с N-концевым пироглутаматом и преимущественно обнаруживается в зрелых амилоидных бляшках [31]. В результате связывания АМкАТ с мишенью происходит активация макрофагов микроглии, которые начинают поглощать и очищать фибриллярные агрегаты Аβ [31]. Растворимые мономеры Аβ не содержат модификации N3pE, поэтому донанемаб в значительной степени влияет лишь на амилоидные бляшки и не затрагивает виды Аβ, не являющиеся бляшками, в головном мозге [31].

В исследовании TRAILBLAZER-ALZ 2 III фазы по истечении 18 месяцев терапия донанемабом привела к снижению скорости когнитивного ухудшения на 35% по сравнению с группой плацебо по шкале iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, интегрированная шкала оценки Альцгеймера) и на 40% – по шкале CDR-SB по сравнению с группой плацебо. Позитивная динамика коррелировала с уменьшением амилоидной нагрузки: среднее снижение количества бляшек составило 84 против 1% в группе плацебо. Полное исчезновение Аβ на ПЭТ/КТ наблюдалось у 80% пациентов. Такой впечатляющий результат не отмечался в предыдущих исследованиях других АМкАТ и даже привел к отмене антиамилоидной терапии [32]. В группе донанемаба биомаркеры плазмы также снизились: p-tau 217 в плазме – на 39%, GFAP – на 21%.

При изучении профиля безопасности обнаружены повышенные риски ARIA (24% – ARIA-E, 31% – ARIA-H) и инфузионных реакций (8,7%) в группе донанемаба. Зафиксировано три летальных исхода, потенциально связанных с лечением. Однако убедительная эффективность, продемонстрированная в достижении 23 из 24 установленных конечных точек в исследовании TRAILBLAZER-ALZ 2, подтверждает обоснованность одобрения препарата. Позже FDA одобрило новую схему титрования донанемаба со ступенчатым увеличением дозы: 350 мг для первой инфузии, 700 мг для второй и 1050 мг для третьей с последующей поддерживающей дозой 1400 мг каждые четыре недели. Решение принято

**Сравнительная характеристика антиамилоидных моноклональных антител, одобренных FDA [33, 34]**

Параметр	Адуканумаб	Леканемаб	Донанемаб
Тип антитела	Рекомбинантное человеческое IgG1	Гуманизированное IgG1	Гуманизированное IgG1
Мишень	Растворимые олигомеры и нерастворимые формы Aβ	Протофибриллы и олигомеры Aβ	N-концевые, пироглутаматмодифицированные формы Aβ (N3pE)
Рекомендованная доза	10 мг/кг	10 мг/кг	Первая инфузия – 350 мг, вторая – 700 мг, третья – 1050 мг, последующие – 1400 мг
Способ введения	Внутривенно	Внутривенно	Внутривенно
Частота приема	1 раз в 4 недели	1 раз в 2 недели	1 раз в 4 недели
Титрование	Через 6 месяцев	Нет	После первой, второй и третьей инфузий
Побочные эффекты	Головная боль (ARIA)	Инфузионные реакции (ARIA)	Инфузионные реакции (ARIA)
Период полувыведения из плазмы крови	21 день	5,3 дня	12 дней

на основании данных исследования TRAILBLAZER-ALZ 6, показавшего снижение частоты ARIA-E до 14% без потери эффективности в отношении уменьшения амилоидных бляшек. При этом в группе пациентов – гомозигот по APOE ε4 эффективность схемы была максимальной, относительный риск возникновения ARIA-E снизился на 67% (19 против 57% при стандартном режиме).

Сравнительная характеристика антиамилоидных моноклональных антител, одобренных FDA, представлена в таблице [33, 34].

**Другие АМкАТ**

Особенности доставки препарата путем внутривенной инфузии однозначно сопряжены с трудностями повсеместного использования АМкАТ. На данный момент для двух препаратов этой группы – гантенерумаба и ремтернетуга – с подкожным введением завершены/продолжены клинические испытания III фазы.

Гантенерумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 против N-концевой части и центральных аминокислот пептида Aβ. Его вводят подкожно один раз в неделю. К сожалению, использованная доза в исследованиях III фазы гантенерумаба не позволила снизить Aβ до ожидаемой степени, что привело к досрочному завершению испытаний [35].

Ремтернетуг является АМкАТ, которое распознает пироглутамат Aβ, нацеливаясь на бляшки Aβ. Возможно как внутривенная, так и подкожная форма введения. Исследование TRAILRUNNER-ALZ 3 III фазы, включающее 1400 участников, началось в октябре 2024 г. и предположительно продлится до 2029 г. [36]. Помимо испытаний в ранней симптоматической

популяции, ремтернетуг проходит оценку в программе первичной профилактики в рамках исследования DIAN-TU-002 (Dominantly Inherited Alzheimer Network – Trials Unit) для пациентов с доминантно-наследственной формой БА [37].

Еще одно перспективное АМкАТ – тронтинемаб (RG6102) – биспецифическое антитело на основе гантенерумаба, модифицированное технологией Brainshuttle™ для улучшенного преодоления гематоэнцефалического барьера. Первичные данные об эффективности и безопасности тронтинемаба получены из продолжающегося рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы Ib/IIa Brainshuttle AD. Частота встречаемости ARIA-E в группе тронтинемаба составила менее 5%, а снижение амилоида достигло 60% уже через восемь недель лечения [38]. На основании обнадеживающих результатов фазы Ib/IIa компания Roche инициировала два идентичных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования фазы III – TRONTIER 1 и TRONTIER 2.

**Обсуждение**

В настоящее время все надежды на успешное лечение пациентов с БА связаны с АМкАТ, способными замедлять клиническое прогрессирование болезни. Однако выраженность клинического эффекта остается умеренной, несмотря на значительное уменьшение амилоидной нагрузки и улучшение биомаркеров. Это свидетельствует о сложности патогенеза БА и ограниченном применении антиамилоидной терапии.

Кроме того, ключевым ограничением остается безопасность, прежде всего риск ARIA, особенно у носителей APOE ε4. Это требует строгого отбора пациентов, обязательного МРТ-мониторинга



и индивидуального подхода к оценке соотношения риска и пользы. Практическая реализация терапии также осложняется необходимостью биомаркерного подтверждения амилоидной патологии, высокой стоимостью препаратов и организационными требованиями к ведению пациентов.

Несмотря на перечисленные сложности, АМкАТ ассоциируются с модификацией течения заболевания. Полученные данные подтверждают, что воздействие

на амилоидный каскад способно замедлить нейродегенеративный процесс на ранних стадиях. Однако дальнейшее развитие этой терапии требует большего количества исследований, многофакторного подхода и поиска стратегий комбинированного воздействия на амилоид, тау-патологию и нейровоспаление. \*

*Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.*

## Литература

1. Yu D.T., Li R.X., Sun J.R., et al. Global mortality, prevalence and disability-adjusted life years of Alzheimer's disease and other dementias in adults aged 60 years or older, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive analysis for the Global Burden of Disease 2021. *BMC Psychiatry*. 2025; 25 (1): 503.
2. Hao M., Chen J. Trend analysis and future predictions of global burden of Alzheimer's disease and other dementias: a study based on the Global Burden of Disease database from 1990 to 2021. *BMC Med*. 2025; 23 (1): 378.
3. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2023; 402 (10408): 1132.
4. Cavaco M.A., Jang S.R., Olsen C., et al. Global societal burden of Alzheimer's disease by severity: a targeted literature review. *Neurol. Ther*. 2025; 14 (5): 1797–1826.
5. Zhang J., Zhang Y., Wang J., et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2024; 9 (1): 211.
6. Liu E., Zhang Y., Wang J.Z. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Transl. Neurodegeneration*. 2024; 13 (1): 45.
7. Leng F., Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat. Rev. Neurol*. 2021; 17 (3): 157–172.
8. Quan M., Cao S., Wang Q., et al. Genetic phenotypes of Alzheimer's disease: mechanisms and potential therapy. *Phenomics*. 2023; 3 (4): 333–349.
9. Sun Y.Y., Wang Z., Huang H.C. Roles of ApoE4 on the pathogenesis in Alzheimer's disease and the potential therapeutic approaches. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2023; 43 (7): 3115–3136.
10. Kim A.Y., Al Jerdi S., MacDonald R., et al. Alzheimer's disease and its treatment – yesterday, today, and tomorrow. *Front. Pharmacol*. 2024; 15: 1399121.
11. Morató X., Pytel V., Jofresa S., et al. Symptomatic and disease-modifying therapy pipeline for Alzheimer's disease: towards a personalized polypharmacology patient-centered approach. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (16): 9305.
12. Marucci G., Buccioni M., Ben D.D., et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2021; 190: 108352.
13. Guo J., Wang Z., Liu R., et al. Memantine, donepezil, or combination therapy – what is the best therapy for Alzheimer's disease? A network meta-analysis. *Brain Behav*. 2020; 10 (11): e01831.
14. Alhazmi H.A., Albratty M. An update on the novel and approved drugs for Alzheimer disease. *Saud. Pharm. J*. 2022; 30 (12): 1755–1764.
15. The U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Aduhelm (aducanumab-avwa). 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/761178Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000TOC.cfm) (дата обращения: 31.01.2026).
16. The U.S. Food and Drug Administration. FDA converts novel Alzheimer's disease treatment to traditional approval. 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval> (дата обращения: 20.11.2025).
17. The U.S. Food and Drug Administration. FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. 2024. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease> (дата обращения: 20.11.2025).
18. Cummings J., Osse A.M.L., Cammann D., et al. Anti-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *BioDrugs*. 2024; 38 (1): 5–22.
19. Filippi M., Cecchetti G., Spinelli E.G., et al. Amyloid-related imaging abnormalities and  $\beta$ -amyloid-targeting antibodies. *JAMA Neurol*. 2022; 79 (3): 291.
20. Kim B.H., Kim S., Nam Y., et al. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives. *Transl. Neurodegener*. 2025; 14 (1): 6.
21. Vaz M., Silva V., Monteiro C., et al. Role of aducanumab in the treatment of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Clin. Interv. Aging*. 2022; 17: 797–810.
22. Arndt J.W., Qian F., Smith B.A., et al. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- $\beta$ . *Sci. Rep*. 2018; 8 (1): 6412.

23. Budd Haerberlein S., Aisen P.S., Barkhof F., et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2022; 9 (2): 197–210.
24. Joszt L. Biogen abandons aducanumab, pivots focus to lecanemab for Alzheimer disease. 2024. <https://www.ajmc.com/view/biogen-abandons-aducanumab-pivots-focus-to-lecanemab-for-alzheimer-disease> (дата обращения: 20.11.2025).
25. Englund H., Sehlin D., Johansson A., et al. Sensitive ELISA detection of amyloid- $\beta$  protofibrils in biological samples. *J. Neurochem.* 2007; 103 (1): 334–345.
26. Lublin A.L., Gandy S. Amyloid- $\beta$  oligomers: possible roles as key neurotoxins in Alzheimer's disease. *Mt. Sinai J. Med.* 2010; 77 (1): 43–49.
27. Tucker S., Möller C., Tegerstedt K., et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- $\beta$  protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J. Alzheimers Dis.* 2015; 43 (2): 575–588.
28. Tolar M., Abushakra S., Hey J.A., et al. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 – the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12 (1): 95.
29. Van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (1): 9–21.
30. Tahami Monfared A.A., Tafazzoli A., Ye W., et al. Long-term health outcomes of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling. *Neurol. Ther.* 2022; 11 (2): 863–880.
31. Rabinovici G.D., Selkoe D.J., Schindler S.E., et al. Donanemab: appropriate use recommendations. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2025; 12 (5): 100150.
32. ClinicalTrials.gov. A study of Donanemab (LY3002813) in participants with early Alzheimer's disease (TRAILBLAZER-ALZ 2). 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511> (дата обращения: 20.11.2025).
33. Erwin M. A Dab of MAB: Lecanemab, Aducanumab vs standard of care treatment for Alzheimer disease. 2023. <https://www.pharmacytimes.com/view/a-dab-of-mab-lecanemab-aducanumab-vs-standard-of-care-treatment-for-alzheimer-disease> (дата обращения: 20.11.2025).
34. Georguieva I., Willis B.A., Chua L., et al. Donanemab population pharmacokinetics, amyloid plaque reduction, and safety in participants with Alzheimer's disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2023; 113 (6): 1258–1267.
35. Boess F., Sakaoka S., Abi-Saab D., et al. Graduation study design: Evaluation of once-weekly subcutaneous administration of gantenerumab on brain amyloid load. *Alzheimer's & Dementia.* 2021; 17 (S9).
36. International conference on Alzheimer's and Parkinson's diseases 2023. Next goals for immunotherapy: make it safer, less of a hassle. 2023. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/next-goals-immunotherapy-make-it-safer-less-hassle> (дата обращения: 20.11.2025).
37. ClinicalTrials.gov. A study of a potential disease modifying treatment in individuals at risk for or with a type of early onset AD caused by a genetic mutation (DIAN-TU-002). 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06647498> (дата обращения: 20.11.2025).
38. Andrews M. Results from trontinemab phase II trial presented at AAIC conference. UK Dementia Research Institute. 2025. <https://www.ukdri.ac.uk/news-and-events/results-trontinemab-phase-ii-trial-presented-aaic-conference> (дата обращения: 20.11.2025).

## Effectiveness of Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies in the Treatment of Early-Stage Alzheimer's Disease

M.O. Kutusheva, R.A. Takhirov

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Mariya O. Kutusheva, [kutushevam1@gmail.com](mailto:kutushevam1@gmail.com)

*Alzheimer's disease remains the leading cause of disabling cognitive impairment in the elderly population. The development of anti-amyloid monoclonal antibodies represents the first effective disease-modifying therapeutic approach for Alzheimer's disease. These agents work by selectively binding pathological amyloid and enhancing its clearance from the brain, resulting in slowing of cognitive decline. Despite statistically significant benefits demonstrated in clinical trials, the clinical utility of anti-amyloid monoclonal antibodies remains controversial. Drug application has substantial limitations, including increased risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), the necessity for early patient diagnosis, neuroimaging availability, and requirement for comprehensive risk-benefit assessment. This article analyzes literature data on the major pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease, available treatment options, and their limitations. A detailed review of three FDA-approved monoclonal antibodies (aducanumab, lecanemab, donanemab) is presented, including mechanisms of action, clinical trial outcomes, application features and comparative efficacy and safety profiles.*

**Keywords:** Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, anti-amyloid therapy, lecanemab, donanemab, aducanumab, disease-modifying therapy