

Рефераты

Аппендэктомия может отсрочить начало болезни Паркинсона

Известно, что уже в ранней и пре-симптоматической стадии болезни Паркинсона (БП) патологические агрегаты α -синуклеина выявляются в нейронах вегетативных сплетений кишечника. У человека особенно большое содержание нормального α -синуклеина отмечено в червеобразном отростке. Это создает предпосылки к обсуждению возможности того, что именно в этой анатомической структуре может “начинаться” БП.

Исследователи из Португалии предположили, что аппендэктомия в анамнезе может влиять на начало БП. Для этого было обследовано 295 пациентов, страдающих БП. В каждом случае проводился опрос о проведении аппендэктомии в анамнезе. С помощью регрессии Кокса было исследовано воздействие аппендэктомии на возраст начала БП.

Из обследованной выборки у 34 пациентов (11,5%) была проведена аппендэктомия до начала БП. Статистически значимого эффекта аппендэктомии на возраст заболевания в общей выборке не наблюдалось ($p = 0,153$). Однако среди пациентов с поздним началом (≥ 55 лет) исследователями была обнаружена следующая зависимость: у лиц, в анамнезе имевших аппендэктомию, БП начиналась позднее, чем у пациентов без аппендэктомии ($p = 0,040$). В подгруппе раннего начала БП подобной взаимосвязи не наблюдалось ($p = 0,663$).

Таким образом, в группе пациентов с поздним дебютом развития БП была выявлена взаимосвязь конкретных сроков начала заболе-

вания и наличия аппендэктомии в анамнезе.

Mendes A. et al. Appendectomy may delay Parkinson's disease onset // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 1404–1407.

MPT-изменения черной субстанции и прогрессирование болезни Паркинсона

На наступающий момент необходимость разработки неинвазивных маркеров черной субстанции, способных отслеживать прогрессирование болезни Паркинсона (БП), не вызывает сомнений. Ученые из США в своем предшествующем исследовании обнаружили, что уровень свободной воды в области черной субстанции, измеряемый с помощью нового диффузионно-взвешенного режима МРТ, повышен у пациентов с БП по сравнению с контролем.

В обозреваемой работе ученые предположили, что уровень свободной воды в задних отделах черной субстанции при БП может повышаться с течением времени, по мере прогрессирования заболевания, а также что исходный уровень свободной воды может являться прогностическим маркером изменений в двигательном и когнитивном статусе пациентов. Для проверки этой гипотезы исследователи оценивали исходный уровень свободной воды и этот же параметр спустя 1 год у лиц контрольной группы ($n = 19$) и в группе пациентов с БП ($n = 25$). Кроме МРТ-данных таким же образом – исходно и спустя 1 год – регистрировались клинические данные.

При сравнительном анализе уровень свободной воды статистически значимо был выше при БП по сравнению с контрольной группой

($p = 0,003$). Этот же параметр спустя 1 год при повторном обследовании увеличивался у пациентов с БП ($p = 0,006$) и не изменялся в контрольной группе. Исходный уровень свободной воды спустя 1 год коррелировал с гипокинезией (одним из основных двигательных проявлений БП, $r = 0,74$, $p < 0,001$) и с баллом по Монреальской шкале когнитивной оценки (МОСА, $r = -0,44$, $p = 0,03$).

Таким образом, в работе было показано, что оцениваемый с помощью МРТ уровень свободной воды в задних отделах черной субстанции повышен у пациентов с БП, увеличивается по мере прогрессирования заболевания и может использоваться в качестве прогностического маркера нарастания двигательных (гипокинезия) и когнитивных нарушений. В целом, согласно заключению авторов, уровень свободной воды в черной субстанции может использоваться как неинвазивный маркер прогрессирования БП.

Ofori E. et al. Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of Parkinson's disease // Brain. 2015. V. 138. Pt. 8. P. 2322–2331.

 α -синуклеин в сенсорных окончаниях верхних отделов пищеварительного тракта и дыхательных путей при болезни Паркинсона

Дисфагия является довольно распространенным проявлением болезни Паркинсона (БП) и обычно объясняется дисфункцией центрального двигательного контроля, так же как и другие двигательные симптомы данного заболевания. При этом дисфагия при БП не коррелирует с тяжестью двигательной симптоматики и не отвечает на

противопаркинсоническую терапию. Известно, что у пациентов с БП имеются чувствительные нарушения в области глотки, которые могут вносить вклад в развитие дисфагии. Однако причины, лежащие в основе сенсорных нарушений в области глотки при БП, до сих пор не выяснены.

В работе, проведенной в США, исследовалась гипотеза о том, что дисфагия при БП с чувствительными нарушениями может быть связана с дегенерацией сенсорных окончаний в верхних отделах пищеварительного тракта и дыхательных путей. Предварительно было показано, что синуклеинопатические изменения Леви-типа присутствуют в основных фарингеальных чувствительных нервах у пациентов с БП, и подобные изменения отсутствуют у лиц контрольной группы. В обозреваемой работе исследовали сенсорные окончания в слизистой верхних отделов пищеварительного тракта и дыхательных путей для определения наличия и распространенности изменений Леви-типа. Для этого были исследованы аутопсийные образцы языка, глотки, гортани, верхних отделов пищевода от 10 пациентов с БП, у которых диагноз был поставлен клинически и подтвержден нейропатоморфологическими исследованиями (5 пациентов с дисфагией и 5 пациентов без дисфагии), а также подобные образцы от контрольной группы, сопоставимой по возрасту ($n = 4$). Образцы были обследованы на предмет фосфорилированного α -синуклеина (ФАС).

Как показали результаты, ФАС-иммунореактивные изменения были обнаружены в аксонах у всех пациентов с БП и не встречались в контрольной группе. В особенности примечательно, что у пациентов с дисфагией ФАС-изменения были более выражены в областях, критически значимых для инициации глотательного

рефлекса. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что именно Леви-патология, поражающая чувствительные аксоны слизистой в определенных верхних областях пищеварительного тракта и дыхательных путей, может быть связана с дисфагией при БП.

Mu L. et al. Alpha-synuclein pathology in sensory nerve terminals of the upper aerodigestive tract of Parkinson's disease patients // Dysphagia. 2015. V. 30. P. 404–417.

Определение олигомеров α -синуклеина при болезни Паркинсона

Олигомерные формы α -синуклеина считаются “ключевыми игроками” в патогенезе болезни Паркинсона (БП). Однако понимание их вклада в патологический процесс остается ограниченным в связи с отсутствием метода для их специфической детекции.

Учеными из Великобритании предложен новый подход к определению олигомеров α -синуклеина на основе метода “близкого лигирования” (proximity ligation assay, PLA). В слепом исследовании на аутопсийных образцах мозга пациентов с БП ($n = 8$, возраст 73–92 лет, 4 мужчины и 4 женщины) и сопоставимых по возрасту и полу контрольных образцах ($n = 8$) было показано, что метод “близкого лигирования” позволяет обнаруживать патологию в виде не выявляемого ранее диффузного накопления синуклеиновых олигомеров. Такие олигомеры часто располагаются в отсутствие классических телец Леви в нейроанатомических областях, умеренно пораженных при БП. У пациентов с БП по сравнению с контролем диффузный сигнал от олигомеров синуклеина был значительно повышен в поясной извилине (в 1,6 раза) и ретикулярной формации продолговатого мозга (в 6,5 раза). Кроме того,

метод “близкого лигирования” олигомеров позволил выявить очень ранние агрегаты, располагающиеся около ядра в визуально интактных нейронах, которые могут предположительно предшествовать формированию классических патоморфологических признаков БП – бледных телец и телец Леви. При этом данный метод преимущественно способен определять ранние, “рыхлые” изменения наподобие бледных телец, тогда как тельца Леви с более компактной структурой этот метод определяет только в редких случаях.

Таким образом, метод “близкого лигирования” позволяет выявлять ранее недоступные патоморфологические особенности БП, связанные с олигомерными формами α -синуклеина.

Roberts R.F. et al. Direct visualization of alpha-synuclein oligomers reveals previously undetected pathology in Parkinson's disease brain // Brain. 2015. V. 138. Pt. 6. P. 1642–1657.

Миссенс-мутации в гене *TENM4* и эссенциальный тремор

Эссенциальный тремор (ЭТ) – наиболее частое заболевание среди расстройств движений с установленной распространенностью порядка 5% в популяции старше 65 лет. Несмотря на многочисленные исследования, генетическая “архитектура” ЭТ до сих пор остается неизвестной.

Большой группой исследователей с помощью методов полноэкзомного секвенирования и таргетного ресеквенирования проводился поиск молекулярно-генетического дефекта в трех семьях с ЭТ. Для оценки полученных результатов проводились работы на клетках-предшественниках олигодендроцитов *in vitro* и рыбках данио *in vivo*.

Полноэкзомное секвенирование выявило миссенс-мутацию в гене



TENM4 с.4100C>A (p.T1367N), косегрегирующую с ЭТ в семье с аутосомно-доминантным наследованием. Оказалось, что не так давно N. Suzuki et al. вывели линию нокаутных мышей по гену *TENM4*, в которой у животных отмечаются гипомиелинизация небольших аксонов в центральной нервной системе и фенотип выраженного кинетического тремора (видео http://www.youtube.com/watch?v=bcmcjLuB_bs). Последующее таргетное ресеквенирование в 299 семейных случаях ЭТ позволило выявить две новые миссенс-мутации в *TENM4* в двух семьях: с.4324G>A (p.A1442T) и с.3412G>A (p.V1138M).

Проводились *in vitro* исследования клеток линии Oli-neu, трансфицированных экспрессирующими векторами, несущими нормальный ген *TENM4* и ген *TENM4* с одной из трех выявленных мутаций. В результате было показано, что соответствующий белок при нормальном типе *TENM4* экспрессируется в мембране гомогенно и, наоборот, продукт мутантного гена *TENM4* образует в мембране патологические кластеры. Также в работе проводились *in vivo* исследования эмбрионов рыбок данио, в которых экспрессировалась мРНК с одной из трех мутаций *TENM4*. У этих эмбрионов наблюдались существенные дефекты направленного аксонального роста в нервной системе.

Таким образом, в исследовании было показано, что генетические изменения, приводящие к нарушению процессов регуляции миелинизации и аксонального наведения, могут быть значимой причиной развития ЭТ.

Hor H. et al. Missense mutations in TENM4, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor // Hum. Mol. Genet. 2015. Jul 17. pii: ddv281.

Мутации в гене *HPCA* при аутосомно-рецессивной первичной изолированной дистонии

Сообщения о первичной изолированной дистонии, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, часто объединяли под термином “DYT2-дистония”, много лет встречавшимся в научной литературе, однако генетической причины этой формы до настоящего времени выявлено не было.

Благодаря сочетанию двух молекулярно-генетических методов – гомозиготного картирования и полноэкзомного секвенирования – в семье с близкородственным браком и случаями аутосомно-рецессивной изолированной дистонии была идентифицирована гомозиготная мутация в гене *HPCA*. Данный ген кодирует белок нейронального кальциевого сенсора, известный также как гиппокальцин, который обнаруживается исключительно в головном мозге и в особенно большой концентрации – в стриатуме.

В последующем компаунд-гетерозиготное носительство мутаций в *HPCA* также было обнаружено во второй неродственной семье, в которой наблюдался случай изолированной дистонии. С помощью функциональных исследований было показано, что гиппокальцин может играть роль в регулировании кальциевых вольтажзависимых каналов.

Таким образом, в работе были идентифицированы мутации в гене *HPCA* как причина аутосомно-рецессивной формы первичной изолированной дистонии, что ставит закономерный вопрос о дальнейших исследованиях, направленных на оценку генетической гомогенности или гетерогенности DYT2-дистонии.

Charlesworth G. et al. Mutations in HPCA cause autosomal-recessive primary isolated dystonia // Am. J. Hum. Genet. 2015. V. 96. P. 657–665.

Нормализация сенсомоторной интеграции при цервикальной дистонии с помощью транскраниальной магнитной стимуляции

Предшествующие исследования указывают на нарушения сенсомоторной интеграции и нейропластичности у пациентов с дистонией. Учеными из Германии были изучены амплитуды моторных вызванных потенциалов и коротколатентное афферентное ингибирование, с помощью которых оценивались кортикоспинальная возбудимость и кортикальная сенсомоторная интеграция до и после ингибирующей (1 Гц) ритмической транскраниальной стимуляции (рТМС) на область первичной сенсорной и моторной коры у пациентов с цервикальной дистонией (n = 15).

Моторные вызванные потенциалы вызывались с правой первой тыльной межкостной мышцы при тестовой стимуляции и после электрической стимуляции правого указательного пальца с коротким межстимульным интервалом в 25, 30 и 40 мс. Результаты сравнивались с контрольной группой, сопоставимой по возрасту.

Исходно амплитуды моторных вызванных потенциалов не различались между группами, тогда как коротколатентное афферентное ингибирование оказалось меньше в группе с цервикальной дистонией, чем в контрольной группе. Ингибирующая 1 Гц-рТМС на область сенсорной коры, но не моторной коры повышала амплитуды моторных вызванных потенциалов у пациентов с цервикальной дистонией. Кроме того, рТМС первичной сенсорной и первичной моторной коры в указанном режиме нормализовала коротколатентное афферентное ингибирование у этих пациентов. У здоровых добровольцев рТМС на область

сенсорной коры не влияла на амплитуды моторных вызванных потенциалов и коротколатентное афферентное ингибирование.

Таким образом, у пациентов с цервикальной дистонией наблюдаются отчетливые изменения нейропластичности в сенсомоторных кругах, эффективное воздействие на которые возможно с помощью рТМС.

Zittel S. et al. Normalization of sensorimotor integration by repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia // J. Neurol. 2015. V. 262. P. 1883–1889.

Двусторонняя стимуляция бледного шара при синдроме Туретта

По результатам открытых и небольших двойных слепых исследований, глубокая стимуляция мозга на сегодняшний день рассматривается как один из вариантов лечения тяжелых случаев синдрома Туретта. В связи с этим в Великобритании было проведено исследование безопасности и эффективности двусторонней глубокой стимуляции бледного шара (DBS-GPi) у пациентов с тяжелым синдромом Туретта.

В рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование включались пациенты с рефрактерным синдромом Туретта в возрасте старше 20 лет из двух клиник Великобритании, специализирующихся на расстройствах движений. Включенным в исследование пациентам проводилась операция имплантации электродов и генератора импульсов для DBS-GPi. Затем пациенты рандомизировались в две группы с соотношением 1 : 1. В первой группе в течение 3 мес проводилась стимуляция, а затем тоже в течение 3 мес пациенты были без стимуляции. Во второй группе, наоборот, пациенты сначала были без стимуляции, а затем с включенным генератором. Сами пациенты и врачи, оцени-

вавшие их состояние по шкалам, не знали в процессе исследования о составе групп и принадлежности больных к одной из них. Настройку параметров стимуляции проводили специалисты, знавшие, в какую группу были рандомизированы пациенты. Первичной конечной точкой было выбрано изменение по Йельской глобальной шкале тяжести тиков (Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS) между двумя состояниями – со стимуляцией и без нее. После окончания двойного слепого периода всем пациентам было предложено продолжить стимуляцию с наблюдением и оценкой тяжести тиков до завершения всего исследования – последнего визита последнего пациента.

С ноября 2009 по октябрь 2013 г. в исследование были включены 15 пациентов (11 мужчин, 4 женщины; средний возраст 34,7 года). 14 пациентов были рандомизированы и 13 полностью завершили исследование (7 в первой группе и 6 во второй группе). Средний балл по шкале YGTSS у этих 13 пациентов исходно составил $87,9 \pm 9,2$, тогда как для периода без стимуляции – $80,7 \pm 12,0$ и для периода со стимуляцией – $68,3 \pm 18,6$. Полученная разница между периодом без стимуляции и периодом со стимуляцией была статистически значимой, и среднее улучшение составило 12,4 балла (95% ДИ 0,1–24,7, $p = 0,048$), что соответствует 15,3% (95% ДИ 5,3–25,3). Все 15 пациентов в завершающей, открытой части исследования продолжили стимуляцию. В исследовании было зарегистрировано 3 серьезных нежелательных явления (2 инфекционных осложнения, связанных с DBS-GPi, развившихся на 2-й и 7-й неделе после операции, и 1 случай развития гипомании на фоне стимуляции); все они были благополучно распрешены.

Таким образом, стимуляция бледного шара приводит к значительному уменьшению выраженности тиков с приемлемым профилем безопасности. В будущих исследованиях ожидается уточнение наиболее эффективной мишени стимуляции для контроля тиков и сопутствующих расстройств, а также выявление факторов, связанных с индивидуальным ответом на стимуляцию.

Kefalopoulou Z. et al. Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial // Lancet Neurol. 2015. V. 14. P. 595–605.

GRID2: от врожденной атаксии до мягкой мозжечковой атаксии взрослых

Французскими исследователями была поставлена задача выявить мутацию в большой семье алжирского происхождения, в которой у 7 взрослых отмечена мягкая, медленно прогрессирующая мозжечковая атаксия, а у 1 ребенка – врожденная атаксия. Для этого был использован комбинированный подход из анализа сцепления и полноэкзомного секвенирования. Благодаря такому подходу была идентифицирована миссенс-мутация с.1966C>G/p.Leu656Val в гене *GRID2* – в гетерозиготном состоянии у взрослых и в гомозиготном состоянии у ребенка с врожденной атаксией.

Еще одной частью работы было исследование с помощью таргетной геномной панели 144 случаев врожденных атаксий, среди которых были выявлены 2 ребенка с миссенс-мутациями de novo в гене *GRID2* – с.1960G>A/p.Ala654Thr и с.1961C>A/p.Ala654Asp. Оказалось, что обе мутации затрагивают ту же аминокислоту, что и у известной линии мышей *Lurcher* с мутацией этого гена. Данная линия была получена в середине прошлого века и является модельной гене-



тической линией мозжечковой атаксии. В свою очередь, мутация, выявленная в алжирской семье, затрагивает близко расположенную аминокислоту.

Считалось, что у человека мутации в гене *GRID2* приводят к развитию атаксии через механизмы “потери функции” белка по причине экзонных делеций. В обозреваемой работе впервые была показана роль точковых мутаций в этом гене в развитии атаксии. При этом мозжечковая атаксия как основное фенотипическое проявление может значительно варьировать по тяжести — от мягкой атаксии взрослых до врожденной атаксии детей в зависимости от гетерозиготного и гомозиготного состояния, а также от расположения мутации.

Coutelier M. et al. GRID2 mutations span from congenital to mild adult-onset cerebellar ataxia // Neurology. 2015. V. 84. P. 1751–1759.

Мутации в гене *ADCY5* вызывают доброкачественную наследственную хорей

Коллективом европейских исследователей из Великобритании, Италии, Германии и Греции было показано, что ген *ADCY5*, ранее ассоциированный с семейной дискинезией/лицевой миокимией, является причиной развития доброкачественной наследственной хорей (ДНХ). Этот ген был выбран для изучения у данной группы больных, так как ранее было замечено, что среди родственников с лицевой миокимией встречались случаи доброкачественной хорей.

В исследование было включено 18 неродственных пациентов с ДНХ (7 семейных случаев, 11 спорадических), у которых были предварительно исключены мутации в гене *NKX2-1* — основном гене ДНХ, открытом еще в 2002 г. Диагноз ДНХ основывался на наличии рас-

стройства движений, начавшегося в детском возрасте и преимущественно представленного хорейческими гиперкинезом. Анализ гена *ADCY5* проводился с помощью полноэкзомного секвенирования и по методу Сенгера. Кроме того, в работе исследовалась экспрессия генов *ADCY5* и *NKX2-1* на аутопсийном материале 1231 образца от 134 контрольных случаев — оценка производилась в различных областях головного мозга и в различные возрастные периоды.

В результате работы обнаружены 2 случая (1 семейный, 1 спорадический) носительства мутаций в гене *ADCY5* — с.1252C>T и р.R418W. Клинически случаи были представлены непароксизмальной генерализованной хореей, а также дистонией, но не лицевой миокимией. В отличие от носителей мутаций в гене *NKX2-1* у носителей мутаций *ADCY5* наблюдалось постепенное прогрессирование симптомов. Различия в клиническом развитии заболевания объясняются полученными результатами по экспрессии этих двух генов: для *ADCY5* характерно увеличение экспрессии в стриатуме по мере развития головного мозга, тогда как для *NKX2-1*, наоборот, характерно снижение экспрессии с возрастом.

Таким образом, согласно полученным результатам, исследователи рекомендуют проводить скрининг на мутации в гене *ADCY5* в случаях с ДНХ даже в отсутствие у пациента лицевой миокимии.

Mencacci N.E. et al. ADCY5 mutations are another cause of benign hereditary chorea // Neurology. 2015. V. 85. P. 80–88.

Мутации в гене *RNF216* как новая причина аутосомно-рецессивных гентингтоноподобных синдромов

Французскими учеными при изучении двух семей бельгийского

происхождения был идентифицирован молекулярно-генетический дефект, ответственный за развитие аутосомно-рецессивного гентингтоноподобного расстройства (ГПР).

Методы гомозиготного картирования и полноэкзомного секвенирования были использованы в одной семье с близкородственным браком и метод секвенирования по Сенгеру — в другой семье с ГПР, также проводились последующие клинико-генетические сопоставления.

В результате проведенного исследования была идентифицирована мутация в области 7p22.3 в гене *RNF216* — р.(Gly456Glu) у двух сестер с ГПР из первой семьи. Во второй семье у брата и сестры с ГПР обнаружено компаунд-гетерозиготное носительство мутаций в гене *RNF216* — р.(Gln302*) и р.(Tyr539Cys). Основными клиническими проявлениями заболевания были хорей, поведенческие отклонения и тяжелая деменция. У всех пациентов с ГПР при нейровизуализации выявлено поражение белого вещества; в первой семье зарегистрированы также мозжечковая атрофия и низкий уровень гонадотропина в сыворотке крови.

Впервые мутации в гене *RNF216* были обнаружены в семьях с синдромом Гордона Холмса, при котором наблюдается сочетание гипогонадотропного гипогонадизма и мозжечковой атаксии. В обозреваемой работе показано, что мутации *RNF216* могут приводить к фенотипу ГПР с моногенным рецессивным наследованием. Субклинические признаки выявленного гипогонадотропного гипогонадизма связывают данный фенотип с ранее описанным синдромом Гордона Холмса. Таким образом, было показано, что хорей может служить ключевым проявлением нейродегенерации, обу-

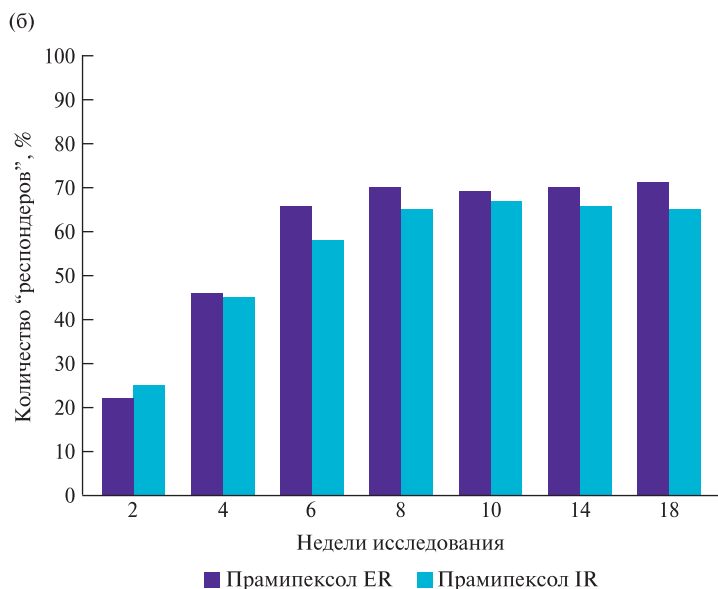
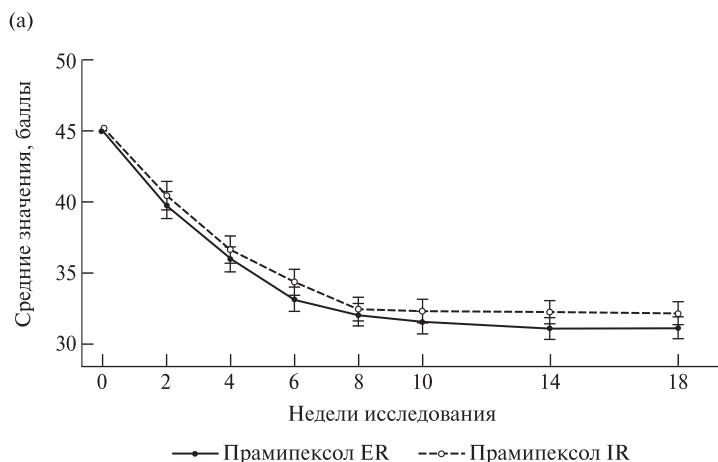
словенной мутациями в гене *RNF216*.

Santens P. et al. RNF216 mutations as a novel cause of autosomal recessive Huntington-like disorder // Neurology. 2015. V. 84. P. 1760–1766.

Эффективность и безопасность прамипексола ER в сопоставлении с препаратом немедленного высвобождения у китайских пациентов с болезнью Паркинсона: рандомизированное двойное слепое двухмодельное исследование в параллельных группах

При лечении пациентов с болезнью Паркинсона (БП) важнейшей задачей остается поддержание продолжительной (непрерывной) дофаминергической стимуляции, что ведет к более физиологичному действию применяемых противопаркинсонических препаратов, а также позволяет отсрочить появление осложнений хронической дофаминергической терапии. Одним из наиболее привлекательных подходов к решению этой задачи является применение современных неэрголоиновых агонистов дофаминовых рецепторов пролонгированного 24-часового действия, к числу которых относится **прамипексол ER** (от англ.: Extended Release – замедленное высвобождение), применяемый 1 раз в сутки.

В работе Y. Wang et al. было проведено сопоставление результатов применения прамипексола ER и стандартного препарата, применяемого обычно 3 раза в сутки, – прамипексола IR (от англ.: Immediate Release – немедленное высвобождение). Китайские пациенты с идиопатической БП, диагностированной не менее чем



Улучшение по шкале UPDRS II + III в сравниваемых группах. а – изменение суммы баллов UPDRS II + III. б – доля лиц с улучшением в сравниваемых группах.

за 2 года до начала исследования, заболевшие в возрасте ≥ 30 лет и находящиеся в стадии II–IV по функциональной модифицированной шкале Хен и Яра (при оценке в период “включения”), были рандомизированы в две группы: получавшие прамипексол ER ($n = 234$) или IR ($n = 239$). Рекрутирование пациентов в исследование проводилось в

20 клинических центрах на территории Китая с сентября 2010 по январь 2012 г. У всех пациентов доза леводопы была стабильной на протяжении как минимум 4 нед перед первым визитом. 18-недельный курс лечения состоял из двух фаз: фазы титрации (до 7 нед), целью которой было достижение оптимального ответа на лечение, и фазы поддер-

жания дозы (11 нед). Первичной конечной точкой при оценке результатов лечения в двух группах пациентов было изменение суммы баллов по двигательным подразделам унифицированной шкалы оценки симптомов БП (UPDRS, части II + III) в конце периода поддержания дозы (18 нед) по сравнению с первым визитом. Обе группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям.

Средняя суточная дозировка прамипексола ER и IR к концу лечения составила 1,5 и 1,6 мг соответственно. По итогам исследования (рисунок) среднее изменение по шкале UPDRS II + III в конце 18-й недели составило $-13,81 \pm 0,66$ и $-13,05 \pm 0,64$ балла в группах ER и IR соответственно (ANCOVA, раз-

личия между группами недостоверны, $p = 2,57$). Частота побочных эффектов (с учетом всех минимальных проявлений) в группе ER составила 68,8% и в группе IR 73,6%, причем серьезные побочные эффекты на фоне приема обеих форм прамипексола были чрезвычайно редкими – 2,1% в группе ER и 3,8% в группе IR. Дополнительно оценивался процент “респондеров” в обеих сравниваемых группах (доля лиц, у которых по итогам приема прамипексола снижение суммы баллов по шкале UPDRS II + III в конце исследования по сравнению с первым визитом составило как минимум 20%). Оказалось, что в конце 18-й недели в группе ER реакция на лечение отмечалась у 71,9% пациентов с БП, а в группе IR – у 65,3% (различие недосто-

верно). Практически одинаковым оказалось также действие обеих форм прамипексола на длительность периодов “выключения” (снижение на 27,78 и 30,80% на протяжении суток).

Таким образом, прамипексол ER оказался полностью эквивалентен препарату с немедленным высвобождением с точки зрения достигаемых клинических эффектов и профиля безопасности. Этот факт, с учетом однократного приема в сутки прамипексола ER, демонстрирует очевидные преимущества пролонгированной формы препарата в широкой клинической практике.

Wang Y. et al. The efficacy and safety of pramipexole ER versus IR in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study // Transl. Neurodegener. 2014. V. 3. P. 11.