

И.В. Литвиненко, д.м.н., клиника нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Когда мы можем извлечь максимальную пользу от назначения агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона?

Сегодня в распоряжении невролога имеется широкий арсенал современных лекарственных средств, используемых в терапии болезни Паркинсона (БП). При этом следует констатировать, что не существует универсального препарата, который был бы одинаково эффективен у всех пациентов и приносил бы максимальную пользу во всех случаях. Поэтому правильный выбор терапевтической тактики и лекарственных препаратов зависит от уровня квалификации и компетентности невролога и остается прерогативой врачебного искусства.

Вопрос о сроках начала терапии БП в настоящее время можно считать решенным: пациент должен начать получать лечение с момента установления диагноза [1]. Отсроченное или позднее начало лечения не приводит к повышению эффективности дофаминергических средств, и время для обеспечения полноценной компенсации двигательных нарушений может быть упущено. Кроме того, получены данные о способности некоторых препаратов замедлять темп дегенерации nigrostriарных аксонов, что диктует необходимость своевременного начала терапии. В этом аспекте вновь остро встает вопрос о ранней диагностике БП, возможно, на доклинической или домоторной стадии заболевания.

До открытия различных подтипов дофаминовых рецепторов оставалось непонятным, как такое разнообразие двигательных, поведенческих, психических функций реализуется одним медиатором — дофамином. В 1980-е гг. были идентифицированы D1- и D2-подтипы дофаминовых рецепторов [4], а в начале 1990-х гг. выделены 5 подтипов дофаминовых рецепторов, которые связаны с семействами D1- и D2-рецепторов [5]. К препаратам, способным напрямую стимулировать различные подтипы дофаминовых рецепторов, относятся бромокриптин, прамипексол, пирибедил, апоморфин, ропинирол, перголид, каберголин (табл. 1).

Препараты	D1	D2	D3	D4	D5	5HT2	$\alpha 2$
Ропинирол	0	++	++++	+	0	0	0
Бромокриптин	0	++	++	+	+	++	++
Перголид	+	+++	++++	+	+	++	++
Прамипексол	0	++	++++	++	?	0	+
Пирибедил	0	+++	+++	++	+	0	-

Последние несколько лет ведутся клинические исследования неполных, или частичных, агонистов дофаминовых рецепторов. Пока сложно сказать, насколько этот класс препаратов будет отличаться лучшим соотношением «эффективность/переносимость», но в ближайшее

время планируют подвести первые итоги этих исследований.

Преимуществом агонистов дофаминовых рецепторов является их способность проявлять клинический эффект независимо от состояния пресинаптического нейрона, дегенерация которого происходит при БП. Кроме того, установлено, что некоторые из этих средств (прамипексол, ропинирол) обладают нейропротективным эффектом, что особенно важно для замедления прогрессирования заболевания и наступления инвалидизации [6, 7].

Дополнительными преимуществами данной группы препаратов являются следующие:

- препараты имеют более длительный период полувыведения (от 8 до 68 ч);
- не усиливают перекисного окисления липидов и дегенерацию нейронов;
- удлиняют время «включения», уменьшают выраженность симптомов болезни в периоде «выключения»;
- позволяют уменьшить суточную дозу леводопы на 25-30% в случае применения в составе комбинированной терапии;
- на ранних стадиях болезни терапевтический эффект может быть сопоставим с эффективностью препаратов леводопы.

Вместе с тем у препаратов этой группы имеются и недостатки:

- оказывают более слабое воздействие на двигательный дефект у пациентов на развернутых стадиях болезни по сравнению с препаратами леводопы;
- по сравнению с леводопой чаще вызывают такие осложнения, как ортостатическая гипотензия, периферические отеки, дневная сонливость, тошнота, психические расстройства (иллюзии, галлюцинации, бред, спутанность сознания и т. д.).

В России для клинического использования при БП доступны два агониста дофаминовых рецепторов — прамипексол и пирибедил. Прамипексол является более активным агонистом с высокой эффективностью, но, как наиболее активный препарат, он может иметь большее число побочных эффектов. Клиника нервных болезней Военно-медицинской академии имеет опыт применения прамипексола

с 1998 г. В общей сложности за 10 лет препарат был использован в различных вариантах терапии у 148 пациентов с БП, соответствующих критериям Британского банка мозга. Несмотря на высокий уровень доказательности эффекта прамипексола при БП, полученный в ходе двойных слепых плацебо контролируемых рандомизированных исследований, вопрос об оптимальных сроках начала терапии, факторах риска развития побочных эффектов, комбинациях с другими противопаркинсоническими средствами остается открытым [2, 8].

В поиске ответов на эти вопросы нами был выполнен анализ эффективности и переносимости терапии прамипексомом (Мирапексом) у всех пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в клинике в этот период. Для этого больные были разделены на группы: пациенты с ранними стадиями болезни, не получавшие терапии препаратами леводопы, и пациенты на развернутых и поздних стадиях болезни, которым прамипексол назначали в составе комбинированной терапии. Стадию БП устанавливали по шкале Хен-Яра. Двигательные функции пациентов оценивали по унифицированной рейтинговой шкале оценки БП (УШОБП) [9]. Оценку по УШОБП проводили в период «включения». Нейропсихологическое обследование осуществляли с помощью следующих методик: 1) оценки общего состояния когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [10] и шкале деменции Маттиса [11]; 2) исследования регуляторных функций с помощью методики «Батарея исследования лобной дисфункции» [12]; 3) исследования зрительно-пространственного восприятия с помощью методики S-теста [13].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием непараметрических критериев (критерий Манна-Уитни, критерий согласия — χ^2). Влияние изучаемых факторов на исследуемую величину (между рядом клинических и нейропсихологических показателей пациентов) оценивали методом множественного регрессионного и дисперсионного анализа.

Применение прамипексола на ранних стадиях БП

В данную группу были включены 48 больных (18 женщин и 30 мужчин), получающих терапию амантадином, холинолитиком (тригексифенидил) или не получавшие ранее противопаркинсонических препаратов. Стадия болезни по шкале

Хен-Яра определена от 1 до 2. До начала исследования никто из пациентов не получал терапию препаратами леводопы и не испытывал флуктуаций и дискинезий. Возраст пациентов в среднем составил $58,3 \pm 6,4$ года. Дозу прамипексола (Мирапекса) титровали начиная с 0,125 мг 3 раза в день с постепенным повышением в течение 7 нед до 1,5 мг 3 раза в день.

На рисунках 1-3 представлена динамика основных симптомов паркинсонизма — тремора, ригидности и гипокинезии — в процессе увеличения дозы прамипексола. Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности прамипексола в отношении всех основных клинических проявлений паркинсонизма, степень выраженности которых снижается максимально при дозе 4,5 мг. Особенно отчетливо уменьшался тремор, выраженность которого снизилась в руках более чем в 2 раза (с 1,82 до 0,84; $p < 0,001$), а в ногах — в 3 раза (с 1,09 до 0,33; $p < 0,001$).

Ригидность мышц конечностей уменьшилась примерно в 1,6 раза, а мышц шеи — более чем в 2 раза ($p < 0,01$).

Как показано на рисунке 3, по мере увеличения дозы прамипексола наблюдали существенное снижение выраженности гипокинезии (более чем в 2 раза), пропорционально возросла двигательная активность. Больные стали свободнее передвигаться, легче вставать со стула, поворачиваться в кровати; улучшились показатели при проведении пальцевых тэппинг-тестов, а также осанка и ходьба. Клиническая эффективность прамипексола (уменьшение суммы баллов по шкале УШОБП на 25% и более к концу периода титрации) была достигнута у 42 из 48 больных, то есть почти в 90% случаев. Полученные нами данные подтверждают высокую эффективность прамипексола у пациентов на ранних стадиях заболевания, сопоставимую с симптоматическим эффектом препаратов леводопы. При этом прамипексол хорошо переносился, не отмечено ни одного побочного эффекта, препятствующего дальнейшему приему препарата. Из выявленных побочных эффектов наиболее часто встречались периферические отеки (5 случаев), повышение либидо (у 3 мужчин). В 1 случае отмечена бессонница и в 1 — тошнота, которые постепенно уменьшались и вскоре прекратились без отмены препарата.

Применение прамипексола на развернутых и поздних стадиях БП

Результаты исследования эффективности и безопасности применения агониста D3/D2-дофаминовых рецепторов

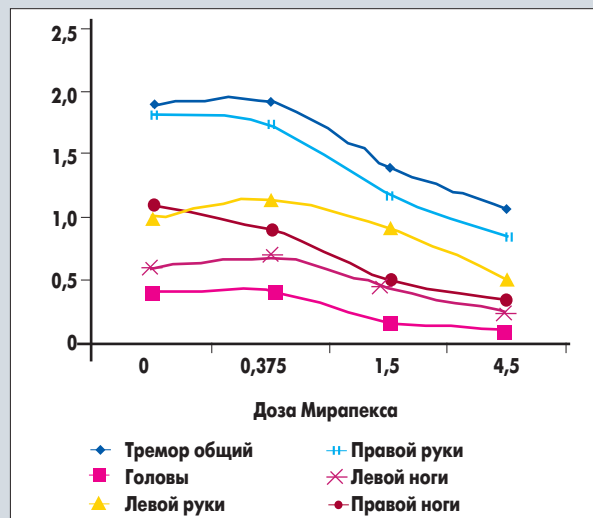


Рис. 1. Динамика выраженности тремора в зависимости от дозы прамипексола у пациентов на ранних стадиях болезни

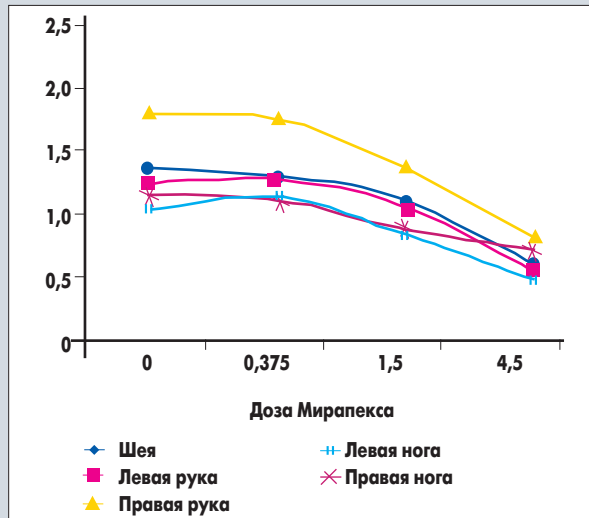


Рис. 2. Динамика выраженности ригидности у пациентов на ранних стадиях болезни при разных дозах прамипексола

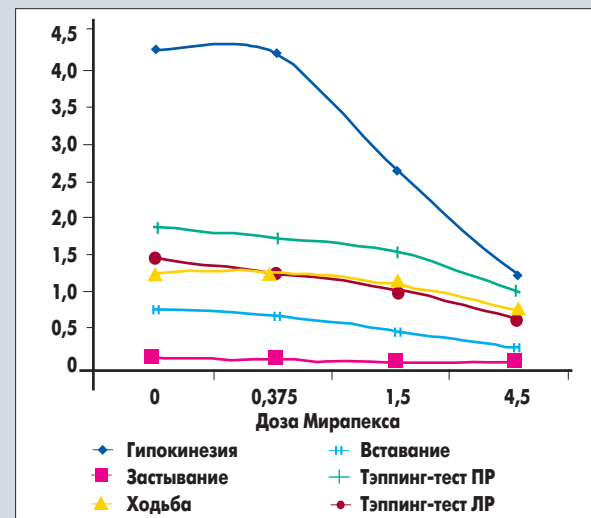


Рис. 3. Динамика гипокинезии при увеличении дозы прамипексола на ранних стадиях болезни

прамипексола (Мирапекс) у больных с моторными осложнениями (флуктуациями и дискинезиями) на поздних стадиях БП показали, что пациенты имели достоверное укорочение периода «выключения» ($p<0,001$), который протекал легче и с менее выраженным неврологическим дефицитом. Отмечено также увеличение продолжительности периода «включения». У половины больных, получавших комбинированную терапию, удалось уменьшить суточную дозу леводопы в среднем с $731,6\pm200,3$ до $517,5\pm170,6$ мг/сут ($p<0,01$).

Изучение влияния различных доз прамипексола на выраженность дискинезий показало, что существует определенная дозозависимость: дозы до 3 мг в сутки включительно не усиливали дискинезии, а наоборот, уменьшали их продолжительность и выраженность. У большинства пациентов дальнейшее увеличение суточной дозы до 4,5 мг сопровождалось некоторым усилением проявлений дискинезий по сравнению с меньшими дозами прамипексола. Однако в таких случаях, уменьшив дозу препаратов леводопы, удастся добиться снижения выраженности дискинезий при сохранении положительных изменений по основным симптомам БП.

Выраженность максимального клинического эффекта прамипексола на отдельные симптомы БП была различной. Отмечена достоверная положительная динамика показателей следующих пунктов шкалы: тремора покоя в конечностях ($p<0,001$); ригидности в аксиальной мускулатуре и конечностях ($p<0,001$); гипокинезии при оценке мимики ($p<0,01$); в тестах постукивания пальцами рук, движений рук, подвижности ног и общей гипокинезии ($p<0,01$). Несколько менее значимыми, однако достоверными были изменения по разделам УШОБП, оценивающим постуральную неустойчивость, нарушения ходьбы ($p<0,05$). При этом не получено достоверных изменений в разделах, оценивающих «застывания» при ходьбе и падения. У 5 больных с выраженными когнитивными нарушениями (сумма баллов по шкале лобной дисфункции менее 12, плохое выполнение S-теста – менее 25 правильных ответов) наблюдали ухудшение ходьбы и усиление постуральной неустойчивости.

Известно, что агонисты дофаминовых рецепторов чаще провоцируют появление галлюцинаций по сравнению с препаратами леводопы [14]. Для уточнения влияния когнитивных расстройств на риск возникновения галлюцинаций на фоне терапии Мирапексом нами выполнено специальное исследование. Все больные, получавшие терапию прамипексом, были разделены на 2 группы: первая – без психотических нарушений, вторая – с наличием таких расстройств (табл. 2). На момент обследования все пациенты находились в ясном сознании и в состоянии «включения».

Таблица 2. Состояние когнитивных функций у больных с психотическими нарушениями и без психотических нарушений (m±SD)		
Оцениваемый показатель	Больные с психотическими нарушениями (n=22)	Больные без психотических нарушений (n=126)
Шкала лобной дисфункции	11,1±0,8*	15,5±0,9
Шкала Маттиса		
Инициации-персеверации	22,3±8,1*	31,8±4,4
Концептуализации	27,4±5,7*	35,9±3,4
S-тест		
Объем выполнения, баллы	3,1±0,3**	8,6±1,1
Количество ошибок	24,2±11,3**	13,2±7,5
Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,0001$.		

Оказалось, что сумма баллов по краткой шкале оценки психического статуса и шкале деменции Маттиса у пациентов, имевших психотические эпизоды (зрительные иллюзии и галлюцинации), была существенно ниже, чем у больных без этих нарушений. Проведенный множественный регрессионный анализ показал наличие сильной связи между когнитивным дефектом (снижением суммы баллов по шкалам MMSE и Маттиса) и появлением психотических расстройств ($r=0,5$ и $r=0,6$ соответственно; $p<0,01$).

Весьма интересно, что наиболее чувствительным нейropsychологическим тестом, который был нарушен у 100% больных с деменцией и у 100% больных с психотическими осложнениями дофаминергической терапии, по результатам нашего исследования, был S-тест на зрительно-пространственную ориентацию и

внимание. Так, зрительно-пространственная агнозия, снижение внимания – наиболее часто наблюдаемые когнитивные нарушения при БП. У пациентов без выраженных когнитивных расстройств случаев возникновения галлюцинаций на фоне терапии прамипексомом не было.

Таким образом, наличие когнитивных нарушений является фактором риска развития психотических осложнений дофаминергических средств. Последнее подчеркивает важность проведения диагностики когнитивных нарушений перед назначением агонистов дофаминовых рецепторов.

Влияние терапии прамипексомом на когнитивные функции у пациентов с БП, не осложненной деменцией

Достаточно противоречивым является мнение о влиянии дофаминергической

терапии на когнитивные функции [15-17]. Вместе с тем дефицит дофамина в мезокортикальном дофаминергическом пути, вентральном стриатуме, как полагают, вносит вклад в формирование когнитивных нарушений при БП. Предстояло выяснить, какие из когнитивных функций способны меняться под влиянием дофаминергической терапии. На наш взгляд, идеально подходящей моделью для исследования динамики когнитивных функций являются пациенты с моторными флуктуациями, находящиеся на монотерапии препаратами леводопы или получающие неадекватную (для коррекции моторных нарушений) дофаминергическую терапию. В исследование был включен 61 пациент на разных стадиях БП, но без деменции. Из них 14 больных на

Продолжение на стр. 36.

Для лікування початкових та розгорнутих стадій хвороби Паркінсона

Зберігаючи ритм життя

Реєстраційні посвідчення: № UA/3432/01/01, № UA/3432/01/02

- Вірогідно поліпшує симптоми моторних розладів за наявності хвороби Паркінсона¹.
- Допомагає хворим підтримувати щоденну активність на всіх стадіях хвороби Паркінсона².
- Відстрочує і зменшує моторні ускладнення порівняно з леводопою².

- Відстрочує і зменшує необхідність у використанні леводопи³.
- Вірогідно зменшує тремор, резистентний до леводопи⁴.
- Забезпечує легкий та зручний підбір дози лікування⁵.
- Добре переноситься⁶.

Boehringer Ingelheim

Представництво Берінгер Інгельхайм Фарма в Україні:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Мірапекс®

таблетки праміпексолу дигідрохлориду

Контролюючи рух і дещо більше

Здоров'я України

www.health-ua.com

35

И.В. Литвиненко, д.м.н., клиника нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Когда мы можем извлечь максимальную пользу от назначения агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона?

Продолжение. Начало на стр. 34.

момент включения в исследование не получали никаких препаратов; 15 человек получали монотерапию препаратами леводопы; 11 пациентов принимали амантадин; остальные (21 человек), получали комбинированную терапию. Для коррекции двигательных нарушений БП всем больным дополнительно назначали прамипексол по стандартной схеме. В 11 случаях удалось снизить суточную дозу леводопы в течение первых 3 мес, но затем (в среднем через 8,4±1,4 мес) 8 больным потребовалось повышение суточной дозы леводопы до первоначальной.

Коррекция моторных нарушений при помощи дофаминергических препаратов (увеличение разовой и/или суточной дозы препарата леводопы, добавление агониста дофаминовых рецепторов) влияла только на когнитивные нарушения, связанные с дезинтеграцией лобно-стриарных связей, а именно: на умственную работоспособность, темп мышления, истощаемость памяти и произвольное внимание (табл. 3). Так, значимая динамика под воздействием терапии агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом отмечена со стороны показателей активности лобных (регуляторных) функций в виде повышения речевой активности (количество произведенных слов на букву «с» за 1 мин), уменьшения инертности и аспонтанности, улучшения способности к переклещению, сокращения временных характеристик выполнения тестов. При этом не улучшались другие нарушенные когнитивные функции (зрительно-пространственная ориентация, зрительная память). Более того, появилась тенденция к увеличению количества ошибок в выполнении теста на зрительно-пространственную функцию.

Таким образом, компенсация дефицита дофаминергической нейротрансмиссии позволяет улучшить определенные когнитивные функции у пациентов с БП, не осложненной деменцией, но не может обеспечить их коррекцию в полной мере и, к сожалению, не препятствует их дальнейшему прогрессированию вплоть до формирования деменции.

Боль и депрессия при БП

В одном из наших последних исследований изучалась взаимосвязь боли, моторных осложнений и депрессии при БП и оценивалось влияние 3-месячной терапии агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом на выраженность боли и депрессии [18], поскольку имеются данные об антидепрессивном эффекте прамипексола [19]. Обследованы 78 больных (из них 28 женщин), страдающих идиопатическим паркинсонизмом, в возрасте от 56 до 73 лет. Среди них 18 пациентов имели 1-1,5 стадии болезни, 31 – 2 стадию, 20 – 3 и 9 пациентов – 4 стадию. Стабильный ответ на терапию наблюдали у 28 пациентов, моторные осложнения диагностированы у 50 больных. Для оценки выраженности боли использовали визуально-аналоговую шкалу; депрессию оценивали по шкале Гамильтона, тяжесть моторных симптомов – по III и IV разделам шкалы UPDRS. Причинно-следственную связь боли с БП устанавливали на основании ряда уточняющих вопросов. Необходимыми условиями являлись следующие: длительность боли более 3 мес; развитие боли во временной связи с симптомами БП; локализация боли должна соответствовать наиболее пораженной стороне; интенсивность боли меняется в период «включения» и/или при дискинезиях; противопаркинсонические препараты обычно уменьшают интенсивность боли. 30 больным дополнительно к предшествующей терапии (препараты леводопы, амантадин) был назначен прамипексол по стандартной схеме. Больным с деменцией прамипексол не назначали.

Жалобы на боли предъявляли 35 (44,8%) больных. Среди больных с моторными осложнениями этот процент был существенно выше (у 31 из 50, то есть у 62%) по сравнению с группой больных со стабильным ответом (у 4 из 28, то есть у 14,2%). Множественный регрессионный анализ показал наличие корреляционной связи между выраженностью боли по визуально-аналоговой шкале и суммой баллов по шкале моторных осложнений IV раздела шкалы UPDRS (r=0,44; p<0,05), а также между выраженностью боли и тяжестью моторных

флуктуаций – состоянием больного в период «выключения» (r=0,31; p<0,05). Интенсивность боли в конечностях была достоверно ниже в периоде «включения» по сравнению с периодом «выключения» (p<0,01), особенно в отношении дистальной боли (p<0,0001). Боль в спине коррелировала со степенью выраженности нарушений позы (r=0,41; p<0,05). Наличие легкой депрессии и пониженного настроения выявлено у 37 (47,4%) больных. Сумма баллов по шкале Гамильтона у этих пациентов составила в среднем 14,9±1,4. Выраженность боли у этих больных по визуально-аналоговой шкале была достоверно выше, чем в группе больных без эмоциональных нарушений (p<0,001). Кроме того, между выраженностью боли и тяжестью депрессии была установлена сильная положительная корреляционная связь (r=0,33; p<0,05). Больные, получавшие прамипексол, отмечали уменьшение выраженности боли в периоде «включения» в среднем на 48,2% (p<0,0001). В меньшей степени, но достоверно интенсивность боли снизилась в периоде «выключения» – на 23,7% (p<0,05). К концу 12-й недели приема прамипексола тяжесть симптомов депрессии уменьшилась с 15,2±2,3 до 10,4±3,5 балла (p<0,0001).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что в терапии боли при БП следует использовать препараты, уменьшающие тяжесть моторных флуктуаций и проявляющие антидепрессивный эффект. С учетом наличия антидепрессивного эффекта и способности снижать выраженность моторных осложнений агонист дофаминовых рецепторов прамипексол представляется препаратом выбора у таких пациентов.

Оценка переносимости и побочных эффектов прамипексола

В общей сложности зарегистрировано 57 побочных эффектов у 42 больных. В ряде случаев у одного пациента наблюдали несколько побочных эффектов. Самыми частыми являлись галлюцинации – у 22 (14,8%) пациентов, получавших прамипексол. При этом не отмечено ни одного случая галлюцинаций на ранних стадиях болезни; на поздних стадиях галлюцинации присутствовали у 22% больных. Следующими по частоте побочными эффектами были расстройства сна. При этом несколько чаще встречалась дневная сонливость (10 случаев) и в 7 случаях – бессонница. Примерно в 7% случаев отмечены отеки голеней, которые не зависели от стадии болезни, но несколько чаще встречались у более пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 4. Частота развития побочных эффектов при различных комбинациях прамипексола с другими противопаркинсоническими препаратами (n = 148).					
Побочный эффект	Монотерапия М (n=18)	М+АМА (n=26)	М+холинолитик (n=4)	М+Л-Дофа+АМА (n=96)	М+холинолитик +Л-Дофа (n=4)
Галлюцинации	0	0	0	19	3
Сонливость	0	0	0	8	2
Бессонница	1	0	0	3	3
Повышение либидо (мужчины)	2	1	0	2	0
Периферические отеки	2	2	1	4	1
Тошнота	0	1	0	1	1
Всего	5	4	1	37	10

Жены 5 пациентов отметили повышение либидо и гиперсексуальность у своих мужей, что подтвердилось при опросе самих пациентов. В 2 случаях проявления носили навязчивый характер и пациенты с трудом справлялись со своими желаниями. При нейропсихологическом исследовании у них выявлены признаки нарушения регуляторных функций, расторможенность, другие проявления импульсивности. После снижения дозы прамипексола описанные симптомы регрессировали.

Лишь в 3 случаях мы наблюдали тошноту в течение первых недель титрации прамипексола, что потребовало назначения домперидона только у 1 больной (табл. 4).

Таким образом, агонисты дофаминовых рецепторов являются препаратами выбора у молодых пациентов со всеми формами заболевания, у больных на ранних и развернутых стадиях болезни без выраженных когнитивных нарушений. При назначении препарата пожилым пациентам и на поздних стадиях болезни обязательным является предварительное проведение нейропсихологического исследования с целью исключения выраженных когнитивных расстройств, на фоне которых применение прамипексола может спровоцировать возникновение галлюцинаций и других психотических нарушений.

Литература

1. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. — М.: Миклош, 2006.

2. Яхно Н.И., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона // Неврологический журнал, 2004; 3: 25-30.

3. Schapira A.H., Olanow C.W. Rationale for the use of dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinson's disease. Ann Neurol 2003; 53 (Suppl 3): S149-57.

4. Clark D., White F.J. D1 dopamine receptor – the search for a function: a critical evaluation of the D1/D2 dopamine receptor classification and its functional implications. Synapse 1987; 1 (4): 347-88. Review.

5. Civelli O., Bunzow J.R., Grandy D.K. Molecular diversity of the dopamine receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993; 33: 281-307.

6. The Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. JAMA 2002; 287: 1653-61.

7. Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J. et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. Ann Neurol 2003; 54 (1): 93-101.

8. Литвиненко И.В., Одинак М.М. Коррекция двигательных осложнений болезни Паркинсона агонистом D3-рецепторов мипрапексом // Неврологический журнал 2002; 3: 36-39.

9. Martinez-Martin J., Cil-Nagel A., Morlan-Garcia L. et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale: characteristics and structure. Mov Disord 1994; 9: 76-83.

10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. J Psychiatr Res 1975; 12 (2): 189-98.

11. Mattis S. Dementia Rating Scale. Geriatric psychiatry. A handbook for psychiatrist and primary care physicians. New York, 1976; 108-21.

12. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pilon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000; 55 (3): 1621-1626.

13. Черны В., Колларчик Т. Компендиум психодиагностических методов. — Братислава: Б.б., 1988; 1: 28-31.

14. Глозман Ж.М. Левин О.С. Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях / Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. — М.: МЕДпресс-информ, 2002; 74-86.

15. Brusa L., Bassi A., Stefani A., Pramipexole in comparison to L-dopa: a neuropsychological study. J Neural Transm 2003; 110 (4): 373-80.

16. Kulisevsky J., Garcia-Sanchez C., Berthier M.L. et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. Mov Disord 2000; 15 (4): 613-26.

17. Relja M., Klepac N. A dopamine agonist, pramipexole, and cognitive functions in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2006; 248 (1-2): 251-4.

18. Литвиненко И.В., Могильная В.И. Позитивный эффект терапии прамипексолом при боли и депрессии вследствие болезни Паркинсона / Рук-во для врачей по мат-лам I Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Под ред. С.Н.Иллариошкина, Н.Н.Яхно. — М., 2008.

19. Barone P., Scarzella L., Marconi R. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. J Neurol 2006; 253 (5): 601-7.

Consilium Medicum. Неврология, 2008, №2.

