

бессимптомными стенозами сонных артерий с возможным развитием дегенеративного заболевания. Также возникновение описанных нарушений можно связать с влиянием наркоза у пациентов со сниженной толерантностью церебральных структур к ишемии и гипоксии при наличии сочетанных факторов риска (возраст и перенесенный инсульт), что согласуется с данными литературы [17].

Результаты нашего нейропсихологического исследования свидетельствуют о различных механизмах изменений ВПФ после КЭА, которые имеют сложный генез вследствие послеоперационной перестройки церебрального кровообращения и ведут к изменению функции структур обоих полушарий мозга.

Таким образом, клинко-инструментальное обследование пациентов, перенесших реконструктивные операции на ВСА, показало, что динамика нейропсихологической симптоматики является основным субклиническим показателем, позволяющим оценить течение послеоперационного периода и его особенности при различных клинических формах стенозирующего поражения БЦА. Несмотря на разнонаправленные изменения ВПФ в раннем периоде после реконструктивных операций на БЦА, положительная динамика когнитивных функций к 30-му дню после КЭА подтверждает обоснованность и эффективность оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский А.В. Первичная профилактика ишемического инсульта и возможности сосудистой хирургии. Журн неврол и психиатр 2003;9:96–7.
2. Скворцова В.И., Шамалов Н.А. Современные подходы к ведению больных со стенозами сонных артерий. Consilium Medicum 2007;9(8):11–4.
3. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Академический проект, 2000;512 с.
4. Глозман Ж.М. Количественная оценка данных нейропсихологического обследования. М.: Центр лечебной педагогики, 1999;160 с.
5. Голубева Л.В. Влияние каротидной энтерэктомии на неврологические и нейропсихологические функции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006;5–19.
6. Падабед Д.А. Оценка состояния когнитивных функций больных, перенесших реконструктивные операции на сонных артериях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2008;5–20.
7. Федорова Т.С. Влияние каротидной энтерэктомии на когнитивные и статолокомоторные функции у больных с атеросклеротическими стенозами сонных артерий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010;10–8.
8. Яхно Н.Н., Федорова Т.С., Дамулин И.В. и др. Влияние каротидной энтерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. Журн неврол и психиатр 2011;3:31–7.
9. Connolly E.S. Jr, Winfree C.J., Rampersad A. et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. Neurosurgery 2001;49(5):1076–82.
10. Буклина С.Б. Клинические и нейропсихологические аспекты атеросклеротических поражений магистральных артерий мозга. Нейропсихология сегодня. М.: Изд-во МГУ, 1995;122–33.
11. Kim J. E., Lee B. R., Jong Eun Chun et al. Cognitive Dysfunction in 16 Patients with Carotid Stenosis: Detailed Neuropsychological Findings. J Clin Neurol 2007;3(1):9–17.
12. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997;283 с.
13. Heyer E.J., DeLaPaz P., Halazun H.J. et al. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. Neurosurgery 2006;58(3):474–80.
14. Шахнович В.А., Митрошин Г.Е., Усачев Д.Ю. и др. О роли эмбологенных и гемодинамических механизмов при симптоматических и асимптомных стенозах сонных артерий. Журн неврол и психиатр (прил. Нейродиагностика) 2003;47–52.
15. Спектор С.М. Хирургическое лечение больных с множественным окклюзирующим поражением артерий каротидного бассейна. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989;28 с.
16. Hendrikse J., Rutgers D.R., Klijn C.J.M. et al. Effect of Carotid Endarterectomy on Primary Collateral Blood Flow in Patients With Severe Carotid Artery Lesions. Stroke 2003;34:1650–54.
17. Шнайдер Н.А. Постоперационная когнитивная дисфункция. Неврол журн 2005;4:37–43.

М.Р. Нодель

Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Утомляемость при болезни Паркинсона и ее коррекция агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом

Утомляемость — частый двигательный симптом болезни Паркинсона (БП), значимо ухудшающий качество жизни пациентов в пожилом возрасте.

Цель исследования — анализ взаимосвязи утомляемости с длительностью БП, тяжестью двигательных расстройств, показателями нервно-психических нарушений (депрессией, нарушениями ночного сна, дневной сонливостью); оценка динамики проявлений утомляемости на фоне терапии агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом (мирапекс).

Пациенты и методы. Обследовано 60 пациентов с БП (длительность болезни — $6,02 \pm 3,47$ года, стадия — $2,68 \pm 0,62$) без деменции. Применялись шкала утомляемости при БП (PFS-16); унифицированная шкала оценки БП (УШОБП, часть 2); опросник депрессии Бека; шкала оценки сна при БП (PDSS), шкала сонливости Эворта.

Результаты исследования. Установлено, что 66% пациентов считают утомляемость одним из трех наиболее ограничивающих повседневную жизнь проявлений болезни. Интегративная оценка утомляемости достоверно коррелировала с суммарным показателем депрессии, показателями шкалы оценки сна. На фоне терапии прамипексолом отмечена статистически значи-

мая положительная динамика утомляемости, которая не соотносилась с динамикой показателей двигательных функций, депрессии, нарушений сна.

Сделан вывод, что утомляемость значимо нарушает повседневную активность пациентов с БП и в большей степени связана с нервно-психическими симптомами, чем со степенью тяжести двигательных нарушений БП. Это может быть обусловлено как общими патофизиологическими механизмами этих расстройств, так и их коморбидностью при БП. Отсутствие достоверной связи динамики утомляемости с изменениями показателей других нервно-психических функций на фоне терапии, возможно, указывает на самостоятельный генез данного симптома.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, утомляемость, прамипексол.

Контакты: Марина Романовна Нодель nodell_m@yahoo.com

Parkinson's disease fatigability and its correction with the dopamine receptor agonist pramipexole

M.R. Nodel

Department of Nervous Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Fatigability is a common nonmotor symptom in Parkinson's disease (PD), which worsens quality of life in patients.

Objective: *to analyze the association of fatigability with the duration of PD and the degree of movement and neuropsychic (depression, nocturnal sleep disorders, daytime sleepiness) disorders; to evaluate changes in the manifestations of fatigability during therapy with the dopamine receptor agonist pramipexole (Mirapex).*

Patients and methods. *Sixty patients with PD (disease duration 6.02 ± 3.47 years; stage 2.68 ± 0.62) without dementia were examined using the PD fatigue scale (PFS-16), unified PD rating scale (Part 2), the Beck depression inventory, the PD sleep scale, and the Epworth sleeping scale.*

Results. *66% of the patients were found to consider fatigability to be one of the three most daily life-limiting manifestations of the disease. The integrated rating of fatigability significantly correlated with total depression scores and sleep scores. During pramipexole therapy, there were statistically significant positive changes in fatigability, which did not correlate with those in motor functions, depression, and sleep problems.*

It is concluded that fatigability substantially impairs the daily activities of patients with PD and is associated with neuropsychic symptoms to a greater extent than with the degree of movement disorders in PD. This may be due to both the common pathophysiological mechanisms of these abnormalities and their comorbidity in PD. The fact that there is no significant association of the time course of changes in fatigability with alterations in the parameters of other neuropsychic functions during therapy conceivably indicated the independent genesis of this symptom.

Key words: *Parkinson's disease, fatigability, pramipexole.*

Contact: *Marina Romanovna Nodel nodell_m@yahoo.com*

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из самых частых хронических неврологических заболеваний пожилого возраста. Актуальным для разработки эффективных подходов к терапии БП является уточнение симптомов, ухудшающих качество жизни (КЖ) таких пациентов. В многочисленных клинических исследованиях, в которых оценивалась степень влияния проявлений БП на параметры КЖ, показано значение не двигательных, преимущественно нервно-психических, симптомов заболевания [1–3].

Наряду с депрессией, тревогой, нарушениями сна отмечено клинически значимое негативное действие на показатели КЖ при БП феномена повышенной утомляемости [4–5]. Утомляемость является частым и недостаточно изученным проявлением широкого круга соматических, онкологических, психических заболеваний. Первой моделью для изучения утомляемости как самостоятельного симптома неврологического заболевания был рассеянный склероз [6].

Утомляемость как редкий симптом БП упоминается в классическом труде Хена и Яра, опубликованном в 1967 г. [7]. Клинические исследования последних лет, в которых утомляемости уделено более пристальное внимание, показали, что данный феномен не является редким и встре-

чается по крайней мере у 40–56% пациентов с БП, что в 2 раза чаще, чем в общей популяции соответствующего возраста [8–10].

Как и многие другие не двигательные нарушения при БП, утомляемость может предшествовать появлению основных двигательных симптомов заболевания [11]. На ранних этапах болезни у пациентов, не получающих терапию леводопой, утомляемость встречается примерно в трети случаев [12]. Многолетнее наблюдение за пациентами выявляет наличие утомляемости у более чем 70% больных [9].

Диагностика утомляемости затруднена, с одной стороны, из-за субъективности этого ощущения, с другой — из-за отсутствия объективных критериев диагностики, а также инструментальных методов ее оценки. *Под утомляемостью понимают ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную физическую и социальную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, нарушением двигательных функций вследствие симптомов БП* [13, 14]. Однако четко отграничить утомляемость от проявлений акинезии, депрессии, дневной сонливости не всегда легко. В ряде случаев выделяют физическую утомляемость (снижение способности поддерживать физическую активность) и когнитивную утомляемость

(уменьшение способности выполнять умственные задачи, требующие активности когнитивных функций).

Патофизиологические механизмы, приводящие к формированию феномена утомляемости, продолжают уточняться. В основе нейрофункциональной гипотезы, лишь в общих чертах объясняющей происхождение утомляемости, лежит предположение о ведущей патогенетической роли нейромедиаторно-функциональной дисфункции в системе стриато-таламо-корковых связей [15]. Связь утомляемости с функциональными изменениями в лобных отделах мозга косвенно подтверждается корреляцией тяжести утомляемости с показателями снижения перфузии лобных отделов коры у пациентов с БП. Предполагается, что утомляемость (наряду с апатией и ангедонией) может быть следствием нейрональной дегенерации в зонах мозга, ответственных за мотивационно обусловленное поведение. К таким мозговым «центрам вознаграждения», поддерживающим мотивацию, относят дофаминергические проекции, связывающие вентральную покрышку со структурами лимбической системы [16]. Связь утомляемости с дофаминергическими нарушениями при БП была подтверждена наблюдениями быстрого нивелирования утомляемости у пациентов после перорального приема препаратов леводопы [17].

Для понимания патофизиологии утомляемости при БП и уточнения подходов к ее терапии представляется важным анализ связи симптома с сопутствующими заболеваниями, длительностью и степенью тяжести БП, наличием вегетативных и других нервно-психических нарушений. По данным недавних исследований, не прослеживается зависимости появления утомляемости от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых и невровазкулярных заболеваний, болезней опорно-двигательного аппарата [18]. В то же время отмечено, что утомляемость отчасти может быть связана с вегетативной недостаточностью — симпатической денервацией сердца у пациентов с БП [19].

Вопросы зависимости утомляемости от тяжести двигательных нарушений и длительности БП остаются дискуссионными. Так, результаты ряда поперечных (с одноразовой оценкой результатов) исследований не подтвердили значимой связи показателей утомляемости с длительностью БП, стадией заболевания по шкале Хена—Яра, балльной оценкой по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (УШОБП) [7, 9, 10, 20–23]. В противоположность этому в двух крупных наблюдательных исследованиях и одном недавнем поперечном была отмечена достоверная ассоциация утомляемости с большей тяжестью БП по шкалам оценки двигательных расстройств [12, 24, 25].

Неоднозначны патогенетические взаимоотношения утомляемости и депрессии. Чувство утомляемости является возможным проявлением депрессии и рассматривается в качестве одного из дополнительных ее диагностических критериев [26]. В результате проведения ряда клинических исследований была подтверждена корреляция утомляемости и депрессии [9, 25]. Однако высокая частота (более 30%) утомляемости у пациентов с БП без депрессии свидетельствует о том, что обсуждаемый феномен может являться самостоятельным симптомом [8]. Несмотря на отчасти схожие проявления утомляемости и дневной сонливости, результаты проведенных ранее исследований, в которых оценивали взаимосвязь показателей утомляемости и дневной сонливости, довольно противоречивы [11, 20, 22, 25]. Наряду с необ-

ходимостью дальнейшего уточнения патофизиологических механизмов утомляемости нуждаются в разработке подходы к терапии этого феномена.

Целями исследования, проведенного на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, являлись анализ взаимосвязи утомляемости с длительностью БП, тяжестью двигательных расстройств, показателями нервно-психических нарушений (депрессией, нарушениями ночного сна, дневной сонливостью); оценка динамики проявлений утомляемости на фоне терапии агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом (мирапекс).

Пациенты и методы. В исследование включено 60 пациентов с БП (средний возраст — $59,4 \pm 3,45$ года; средняя длительность болезни — $6,06 \pm 2,47$ года, стадия — $2,68 \pm 0,62$) без деменции. Прамипексол назначали пациентам с недостаточной коррекцией двигательных нарушений дополнительно к препаратам леводопы и другим противопаркинсоническим средствам в соответствии со стандартной схемой до достижения оптимальной по эффективности и переносимости дозы. Средняя суточная доза мирапекса составила $2,90 \pm 0,86$ мг.

Двигательные нарушения оценивали с помощью УШОБП (часть 2 «Двигательные функции»); утомляемость — с использованием шкалы утомляемости при БП (PFS-16) [27]; для измерения проявлений депрессии применяли опросник депрессии Бека; нарушений сна — шкалу оценки сна при болезни Паркинсона (PDSS) [23]; дневной сонливости — шкалу сонливости Эпворта [28]. Обследование пациентов с двигательными флюктуациями проводили в фазе «включения». Эффективность терапии оценивали через 2 мес приема препарата в стабильной дозе.

Достоверность динамики показателей шкал определяли путем статистического анализа отличий исходных показателей и показателей через 2 мес терапии с использованием теста маргинальной однородности. Для выявления взаимосвязи динамики двигательных и недвигательных нарушений применялся коэффициент корреляции Спирмена.

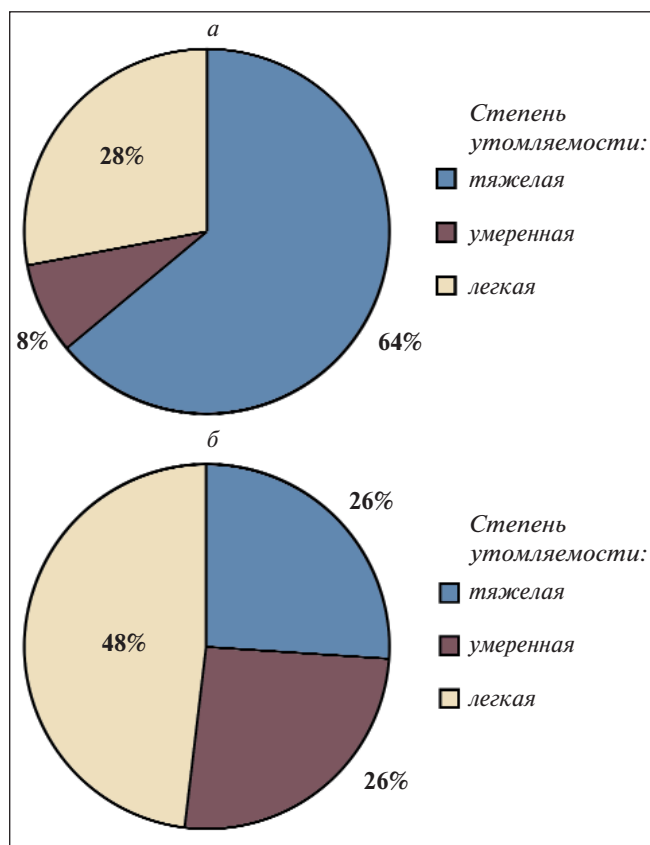
Результаты исследования. В ходе исследования установлено, что 66% пациентов считают утомляемость одним из трех наиболее ограничивающих повседневную жизнь проявлений болезни. 63% пациентов отметили, что им «не хватает сил» большую часть дня, а 33% сообщили, что ощущают усталость, «даже ничего не делая». Методом корреляционного анализа не удалось выявить достоверной связи между суммарным показателем шкалы утомляемости и возрастом пациентов, длительностью, стадией БП (по шкале Хена—Яра), тяжестью двигательных симптомов (по шкале УШОБП), степенью дневной сонливости (по шкале Эпворта). Проведенный корреляционный анализ между отдельными подпунктами шкалы оценки утомляемости и суммарным баллом УШОБП (раздела «Двигательные функции») показал достоверную корреляцию между двигательными расстройствами и подпунктом-утверждением, что «усталость приводит к тому, что я делаю все намного дольше» ($r=0,56$, $p<0,05$). Анализ взаимосвязи суммарного показателя утомляемости с проявлениями нервно-психических расстройств показал статистически значимую корреляцию этого симптома с депрессией ($r=0,59$, $p<0,05$). Помимо депрессии, суммарная оценка утомляемости достоверно коррелировала со следующими показателями

шкалы оценки сна — количеством пробуждений, неприятными ощущениями в руках и ногах, неприятными сновидениями, болезненными ночными и утренними дистоническими спазмами/кramпи ($p < 0,05$, $r = -0,367$, $-0,677$, $-0,416$, $-0,413$, $-0,351$ соответственно).

На фоне терапии мирапексом была отмечена статистически значимая положительная динамика двигательных нарушений в виде уменьшения суммарного балла УШОБП (раздела «Двигательные функции»), а также гипо-, брадикинезии в конечностях, ригидности, тремора ($p < 0,001$). Выявлена достоверная положительная динамика утомляемости, оцененная по уменьшению суммарного балла соответствующей шкалы (3,62 и 2,60 соответственно до и после терапии, $p < 0,001$). Так, если до терапии выраженная степень утомляемости по соответствующей шкале отмечалась у 64% пациентов, то после курса лечения — лишь у 26%. В то же время утомляемость легкой степени до лечения мирапексом наблюдалась только у 28% пациентов (из-за преобладания пациентов с тяжелой утомляемостью), после терапии у 48% пациентов с утомляемостью отмечались лишь минимальные ее проявления (см. рисунок). По самооценке пациентов, уменьшение утомляемости отмечалось уже в первые 2 нед терапии, когда доза прамипексола была недостаточной для достижения оптимального эффекта в отношении двигательных расстройств. Достоверной корреляции между положительной динамикой показателя утомляемости и динамикой показателей двигательных симптомов БП, депрессии, нарушений сна на фоне терапии не обнаружено.

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что утомляемость встречается более чем у половины пациентов с БП. У 66% больных утомляемость является одним из ведущих симптомов заболевания, нарушающих повседневную активность. Проведенный корреляционный анализ выявил большую взаимосвязь утомляемости с нервно-психическими симптомами (депрессией, нарушениями сна), чем со степенью тяжести двигательных нарушений БП. Вероятно, утомляемость при БП имеет мультифакторную этиологию и комплексную патофизиологию. Противоречивость данных клинических исследований в отношении связи утомляемости с двигательными и недвигательными нарушениями БП, по-видимому, отражает гетерогенность феномена с различной степенью включенности физического и психического компонентов в каждом случае. Позитивная корреляция утомляемости с проявлениями депрессии и нарушениями ночного сна, полученная в ходе нашей работы, может указывать как на общие патофизиологические механизмы этих расстройств, так и на их коморбидность при БП. Отсутствие достоверной связи динамики утомляемости на фоне терапии с изменениями показателей других нервно-психических функций, возможно, косвенно указывает на самостоятельный генез данного симптома.

Высокая частота и важное клиническое значение утомляемости делают необходимой разработку подходов к ее терапии. В первую очередь требуется изучение потенциальной эффективности противопаркинсонических препаратов. Так, амантадин, положительное влияние которого при утомляемости отмечено примерно у половины пациентов с рассеянным склерозом (по сравнению с плацебо), при БП в этом аспекте не изучался [29]. Подтверждение эффективности леводопы в отношении утомляемости получено в плацебоконтролируемом исследовании



Соотношение пациентов с различной степенью тяжести утомляемости до (а) и после (б) терапии прамипексом

ELLDOPA, в котором сравнивали влияние раннего и отложенного назначения леводопы у пациентов на начальных этапах БП. Так, к 42-й неделе наблюдения зафиксировано более значительное нарастание тяжести утомляемости в группе плацебо по сравнению с пациентами, получающими леводопу. Данный эффект леводопы в отношении утомляемости не был дозозависимым [12].

В литературе нам встретились лишь единичные наблюдения влияния агонистов дофаминовых рецепторов на проявления утомляемости. В этих работах отмечено улучшение показателей утомляемости на фоне приема перголида и отсутствие такого эффекта при лечении бромокриптином [30]. В одном из исследований эффективности прамипексола у пациентов с преимущественно дрожательной формой заболевания отмечалась возможность появления или усиления утомляемости (астении) [31].

В результате нашего открытого исследования была продемонстрирована высокая эффективность агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекс) при утомляемости. По нашим данным и результатам других исследований, терапия прамипексом позволяет не только уменьшить тяжесть основных двигательных симптомов БП, но и положительно воздействовать на нервно-психические функции пациентов [32–34]. Препарат эффективен в отношении депрессии и ее ключевого симптома ангедонии [32, 33, 35, 36]. Наши более ранние наблюдения показали, что на фоне терапии прамипексом улучшаются качество ночного сна, лобно-подкорковые (регуляторные) аспекты когнитивной деятельности [34].

Выявленное нами статистически значимое положительное влияние препарата на утомляемость, независимое от динамики двигательных функций, депрессии, нарушений сна, может быть обусловлено особенностями фармакодинамики препарата. С воздействием препарата на D3-рецепторы мезолимбической дофаминергической системы можно связать возможность эффективной коррекции не только депрессии и ангедонии у пациентов с БП, но и феномена повышенной утомляемости.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую степень влияния утомляемости на повседневную активность пациентов, а также возможность успешной коррекции данного симптома с помощью адекватной дофаминергической терапии. Полагаем, дальнейшее уточнение патофизиологических механизмов возникновения утомляемости, а также подходов к ее диагностике и коррекции является перспективным научно-практическим направлением изучения БП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. Неврол нейропсихиатр психосом 2009;2:3–8.
2. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for patients with Parkinsons disease. *Park Relat Dis* 2008;14:37–42.
3. Soh Sze-Ee, Morris Meg E., McGinley J.L. Determinants of health-related quality of life in Parkinsons disease: a systematic review. *Park Relat Dis* 2011;17:1–9.
4. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M. et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life in Parkinsons disease. *Mov Dis* 2011;26(3):399–406.
5. Gallagher D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important non-motor symptoms in patients with Parkinsons disease and are we missing them? *Mov Dis* 2011;25(15):2493–500.
6. Елагина И.А., Шмидт Т.Е. Утомляемость при рассеянном склерозе. *Неврол журн* 2008;1:37–45.
7. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–42.
8. Alves G., Wentzel-Larsen T., Larsen J.P. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinsons disease. *Neurology* 2004;63:1908–11.
9. Friedman J.H., Friedman H. Fatigue in Parkinsons disease: a nine-year follow-up. *Mov Dis* 2001;16:1120–2.
10. Herlofson K., Larsen J.P. Measuring fatigue in patients with Parkinsons disease-the Fatigue Severity Scale. *Eur J Neurol* 2002;9:595–600.
11. Van Hilten J.J., Weggman M., Velde E.A. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinsons disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;5:235–44.
12. Schifitto G., Friedman J.H., Oakes D. et al. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinsons disease. *Neurology* 2008;71:481–5.
13. Van Hilten J.J., Weggman M., Velde E.A. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinsons disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;5:235–44.
14. Van Hilten J.J., Hoogland G., Velde E.A. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinsons disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:874–7.
15. Chaudhuri A., Behan P.O. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000;179:34–42.
16. Abe K., Takanashi M., Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinsons disease. *Behav Neurol* 2000;12:103–6.
17. Ziv I., Avraham M., Michaelov Y. et al. Enhanced fatigue during motor performance in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:1583–6.
18. Havlicova E., Rosenberger J., Nagyova I. et al. Clinical and psychosocial factors associated with fatigue in patients with Parkinsons disease. *Park Relat Dis* 2008;14:187–92.
19. Nakamura T., Hirayama M., Hara T. et al. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinsons disease? *Mov Dis* 2011;26:1869–74.
20. Herlofson K., Larsen J.P. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinsons disease. *Acta Neurol Scand* 2003;107:1–6.
21. Karlens K., Larsen J.P., Tandberg E. et al. Fatigue in patients with Parkinsons disease. *Mov Dis* 1999;14:237–41.
22. Shulman L.M., Taback R.L., Bean J. et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinsons disease. *Mov Dis* 2001;16:507–10.
23. Chaudhuri K.R., Pal S., Marco Di A. et al. The sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinsons disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;73:629–35.
24. Alves G., Wentzel-Larsen T., Larsen J.P. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinsons disease. *Neurology* 2004;63:1908–11.
25. Valko P.O., Waldvogel D., Weller M. et al. Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinsons disease differently correlate with motor symptoms, depression and dopaminergic therapy. *Eur J Neurol* 2010;17:1428–35.
26. Lemke M.R., Raethjen J. Depression and Parkinsons disease- pathophysiology, diagnosis, treatment. 1st ed. Bremen: UNI-MED, 2007;27–8.
27. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et al. The Parkinson fatigue scale. *Park Relat Dis* 2005;11:49–55.
28. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:5420–545.
29. Murray T.J. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:251–54.
30. Abe K., Takanashi M., Yanagihara T. et al. Pergolide mesilate may improve fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2001–2002;13:117–21.
31. Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;72:713–20.
32. Нодель М.Р., Артемьев Д. В., Яхно Н.Н. Эффективность дофаминового агониста Мирепекса при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 1999;6:45–9.
33. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Сэрэнсодном Б. и др. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона. *Неврол журн* 2004;3:31–57.
34. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирепекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2008;108(5):32–8.
35. Barone P., Scarzella L., Antonini A. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinsons disease. *J Neurol* 2005;4:1–7.
36. Lemke M.P., Brecht H.M., Koester J.K. et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinsons disease during treatment with Pramipexole. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2005;17:214–20.