

Д.В. Артемьев
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Лечение болезни Паркинсона в молодом возрасте

Рассматриваются особенности диагностики и лечения паркинсонизма у пациентов молодого и среднего возраста. Подчеркивается, что болезнь Паркинсона (БП) с ранним началом отличается рядом особенностей механизма развития, клинической картины и течения, реакцией на противопаркинсонические препараты, прогнозом. Обсуждаются показания к назначению различных групп противопаркинсонических препаратов и общие принципы ведения пациентов молодого и среднего возраста. Подчеркивается ключевая роль незерголиновых агонистов дофаминовых рецепторов в лечении больных БП. Рассматриваются подходы к коррекции немоторных симптомов БП и современные показания к нейрохирургическому лечению.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, молодой возраст, агонисты дофаминовых рецепторов.

Контакты: Дмитрий Валерьевич Артемьев artemevd@mtu-net.ru

TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE AT A YOUNG AGE

D. V. Artemyev

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers the specific features of the diagnosis and treatment of parkinsonism in young and middle-aged patients. It is stressed that early-onset Parkinson's disease (PD) shows a number of the specific features of the mechanism responsible for the development, clinical picture, and course, as well as a response to antiparkinsonian agents, and prognosis. Indications for the use of different groups of antiparkinsonian drugs and the basic principles of management in young and middle-aged patients are discussed. Emphasis is laid on the key role of non-ergoline dopamine receptor agonists in the treatment of patients with PD. Approaches to correcting the non-motor symptoms of PD and current indications for neurosurgical treatment are considered.

Key words: Parkinson's disease, treatment, young age, dopamine receptor agonists.

Contact: Artemyev Dmitry Valeryevich artemevd@mtu-net.ru

Распространенность, причины и особенности паркинсонизма в молодом возрасте

Болезнь Паркинсона (БП) традиционно относится к нейрогериатрическим заболеваниям, тем не менее у 5% пациентов первые симптомы БП отмечаются в возрасте до 40 лет. При этом у заболевших в период от 20 до 40 лет почти четверть случаев синдрома паркинсонизма обусловлена не БП, а различными моногенными вариантами паркинсонизма или других наследственных мультисистемных нейродегенеративных заболеваний (табл. 1). В популяции моложе 20 лет (ювенильный паркинсонизм) доля наследственных форм паркинсонизма превышает 80%. Поэтому у пациентов с ранним началом паркинсонизма (до 40 лет) проводится особенно тщательный и объемный диагностический поиск для выявления истинной этиологии заболевания. В первую очередь должны быть исключены наиболее курабельные состояния, такие как болезнь Вильсона и ДОФА-чувствительная дистония.

БП с ранним началом отличается механизмом развития, а также клинической картиной и течением, реакцией на противопаркинсонические препараты, прогнозом [1]. Дебютными симптомами нередко могут быть фокальные дистонии стопы и кисти, болевые синдромы (чаще в виде миофасциальных синдромов области плечевого пояса или головной боли напряжения), аффективные расстройства тревожно-депрессивного характера, синдром «беспокойных ног», нарушения сна [2]. У таких пациентов при нерациональном лечении гораздо чаще и быстрее развиваются лекарственные дискинезии и тяжелые моторные флюктуации.

В то же время прогноз в отношении когнитивных функций и ожидаемой продолжительности жизни у них лучше, чем у больных пожилого и старческого возраста.

Лечение

В основе современной стратегии лечения БП лежит соблюдение ряда важнейших принципов:

- возможно более раннее начало и непрерывность терапии;
- стремление к обеспечению постоянной дофаминергической стимуляции;
- рациональный выбор и оптимальное сочетание лекарственных препаратов с учетом как моторных, так и немоторных проявлений заболевания;
- ориентация на качество жизни и уровень самообслуживания;
- использование возможностей физиотерапии и психотерапии;
- рациональное применение методов функциональной нейрохирургии.

На протяжении последних 30 лет активно изучались возможности нейропротекции как основного патогенетического метода лечения, позволяющего если не приостановить, то хотя бы замедлить темпы прогрессирования заболевания. В ряде экспериментальных работ получены веские аргументы в пользу нейропротекторных свойств агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) и ингибиторов MAO типа В (MAO-B) [3, 4]. Тем не менее, более масштабные клинические испытания пока не смогли предоставить однозначных доказательств их протективного действия. В то же время исследования, сопоставлявшие

Таблица 1. Дифференциальный диагноз паркинсонизма

| |
|--|
| I. Идиопатический (первичный) паркинсонизм – БП |
| II. Моногенные варианты семейного паркинсонизма (PARK2, PARK6, PARK8 и др.) |
| III. Вторичный паркинсонизм |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Лекарственный (нейролептики, препараты раувольфии, α-метилдофа, антагонисты кальция, препараты лития, ингибиторы обратного захвата серотонина и др.) 2. Токсический (МФТП, марганец, окись углерода, сероуглерод, цианиды, метанол, фосфорорганические соединения, нефтепродукты и др.) 3. Постгипоксический 4. Энцефалитический (прогрессирующие последствия летаргического энцефалита Экономо, острая стадия вирусных энцефалитов с последующим регрессом, СПИД, нейроборрелиоз и др.) 5. Травматический (тяжелая черепно-мозговая травма, энцефалопатия боксеров) 6. При объемных процессах (опухоль, абсцесс, гумма, туберкулема в области базальных ганглиев или черной субстанции) 7. При обструктивной или нормотензивной гидроцефалии 8. Сосудистый: двусторонние инфаркты в области базальных ганглиев и/или лобных долей односторонний инфаркт или кровоизлияние в области базальных ганглиев множественные лакунарные инфаркты диффузное ишемическое поражение белого вещества (болезнь Бинсвангера) инфаркт или кровоизлияние в области среднего мозга |
| IV. Паркинсонизм в рамках других дегенеративных заболеваний с поражением экстрапирамидной системы |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Множественные системные атрофии: стриатонигральная дегенерация оливопонтоцеребеллярная дегенерация 2. Прогрессирующий надъядерный паралич (болезнь Стила–Ричардсона–Ольшевского) 3. Кортикобазальная дегенерация 4. Деменция с тельцами Леви 5. Болезнь Вильсона–Коновалова 6. Болезнь Гентингтона (ювенильный вариант болезни Вестфала) 7. Болезнь Фара (идиопатическая кальцификация базальных ганглиев) 8. Нейроакантоцитоз 9. Болезнь Крейтцфельда–Якоба 10. Болезнь Мачадо–Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа) 11. Болезнь Галлервордена–Шпатца 12. Болезнь Сегавы (ДОФА-чувствительная дистония) 13. X-сцепленный синдром «паркинсонизм–дистония» (Lubag) 14. Паллидарная, паллидо-нигральная и паллидо-люйсо-нигральная дегенерация 15. Гемипаркинсонизм–гемиатрофия 16. Паркинсонизм–БАС–деменция 17. Лобно-височная деменция 18. Болезнь Альцгеймера 19. Другие |

результаты раннего и отсроченного назначения дофаминергических препаратов, достоверно продемонстрировали преимущества раннего начала терапии в отношении как динамики неврологических симптомов, так и влияния на качество жизни.

Задачей симптоматической терапии БП является не только восполнение дофаминовой недостаточности, но и обеспечение стабильной стимуляции дофаминовых рецепторов, максимально приближенной к естественным условиям. Пренебрежение этим правилом приводит к ускоренному развитию лекарственных дискинезий и флюктуаций, особенно у молодых больных.

Существуют следующие пути восполнения дефицита дофамина:

- 1) препараты леводопы – метаболический предшественник дофамина;
- 2) АДР – непосредственно стимулируют рецепторы дофамина;
- 3) ингибиторы МАО-В – уменьшают распад дофамина в синапсах;

4) ингибиторы катехол-о-метилтрансферазы – уменьшают катаболизм леводопы и применяются только совместно с леводопосодержащими препаратами.

Помимо дофаминергических препаратов, в лечении БП используются средства, подавляющие избыточную холинергическую активность – холинолитики – и снижающие активность глутаматергической системы – препараты амантадина.

Выбор препарата для первоначального лечения определяется возрастом больного, формой заболевания и уровнем необходимой повседневной активности. Помимо объективной оценки выраженности двигательных симптомов, необходимо учитывать и субъективные факторы, включающие личность больного, его психологические установки, социальный статус и особенности работы [1, 5].

Лечение предпочтительно начинать с монотерапии, постепенно увеличивая дозу препарата до оптимальной (метод титрования дозы). Если после достижения максимальной терапевтической дозы в течение 1 мес нет улучшения или лекарство плохо переносится, необходимо заменить препарат. Если препарат оказывает отчетливый, но недостаточный эф-

фект либо увеличение дозы затруднено из-за плохой переносимости, следует рассмотреть возможность добавления второго противопаркинсонического средства из другой фармакологической группы. В некоторых случаях комбинированная терапия позволяет достигнуть хорошего эффекта при назначении меньших доз лекарств, что снижает потенциальный риск побочных эффектов каждого из препаратов.

Противопаркинсонические средства

Холинолитики компенсируют избыток ацетилхолина, возникающий вследствие недостаточности тормозного влияния дофаминергических систем на вставочные холинергические нейроны базальных ганглиев. Холинолитики исторически явились первым средством для лечения БП, но в настоящее время сфера их применения ограничена из-за недостаточной эффективности и часто возникающего побочного действия. Побочные эффекты этой группы препаратов подразделяются на периферические (нарушение аккомодации, мидриаз, сухость во рту, задержка мочеиспускания, запоры) и центральные (нарушение памяти и других психических функций, спутанность, галлюцинации). Холинолитики не назначают больным с когнитивными расстройствами в связи с высоким риском развития указанных осложнений. Кроме того, противопоказаниями для назначения холинолитиков являются аденома предстательной железы, глаукома, сердечные аритмии. Иногда холинолитики оказывают хороший эффект при треморе, поэтому их применение может быть целесообразным у молодых и соматически благополучных пациентов с дрожательной формой заболевания.

Амантадин изначально являлся противовирусным препаратом, антипаркинсоническое действие которого было выявлено случайно при назначении для профилактики гриппа. Эффект амантадина связывают с блокадой рецепторов глутамата, усилением высвобождения дофамина в синаптической щель и блокадой его обратного захвата. Кроме того, препарат оказывает мягкое холинолитическое действие. Амантадин можно назначать на ранних этапах заболевания в виде монотерапии или совместно с другими противопаркинсоническими препаратами в развернутых и поздних стадиях БП. Он оказывает умеренное влияние на брадикинезию и ригидность, мало воздействуя на тремор. У значительной части больных эффект истощается в течение нескольких месяцев и требуется замена амантадина на другой противопаркинсонический препарат. При приеме амантадина у пациентов могут развиваться отеки в области лодыжек и *livedo reticularis*. Возможно также развитие центральных побочных эффектов в виде спутанности и галлюцинаций.

Ингибиторы МАО-В тормозят распад дофамина и увеличивают его концентрацию в синаптической щели. Их применяют в качестве монотерапии в дебюте БП или в поздних стадиях заболевания в сочетании с препаратами леводопы для усиления и prolongation их эффекта. Назначение препаратов этой группы в ранних стадиях заболевания основано на предположительном нейропротекторном эффекте, который связывают с угнетением реакций перекисного окисления. Незначительный симптоматический эффект ограничивает популярность препаратов этой группы.

Препараты леводопы восполняют дефицит дофамина в центральной нервной системе. Их появление позволило существенно продлить жизнь пациентов с БП, и до настоящего времени они остаются наиболее мощными лекарственными средствами для лечения этого заболевания. Как правило,

препараты леводопы назначают лишь при выраженной дезадаптации пациентов, а также при сопутствующих психических и соматических расстройствах. Обычно через несколько лет после начала лечения леводопой терапевтические возможности препарата снижаются и у большинства больных развиваются побочные эффекты в виде моторных флюктуаций и дискинезий. Данные осложнения являются практически неизбежным следствием прогрессирования болезни, но могут быть связаны и с нерациональной терапией [6].

АДР первого поколения, являющиеся производными эрготамина, появились около 40 лет назад. Однако попытки использовать их для монотерапии в развернутых стадиях болезни дали негативный результат — эффективность оказалось существенно ниже, чем у леводопы. Поэтому АДР поначалу использовали совместно с препаратами леводопы для усиления эффекта в поздних стадиях заболевания. Производные эрготамина нередко плохо переносились из-за частого возникновения тошноты, рвоты, ортостатической гипотензии. Кроме того, при длительном приеме этих препаратов возможно развитие забрюшинного или легочного фиброза. Поэтому в настоящее время эрголиновые АДР не рекомендуются для лечения БП. На смену им пришли синтетические препараты, обладающие высоким сродством к дофаминным рецепторам. Появление неэрголиновых АДР позволило значительно пересмотреть тактику ведения пациентов с БП. У больных, получающих препараты леводопы, добавление АДР позволяет уменьшить ее дозу и соответственно снизить риск развития и выраженность моторных флюктуаций и дискинезий [7]. В последние годы возрос интерес к использованию АДР в ранней стадии заболевания, при этом удается продлить время до назначения препаратов леводопы [8–11].

АДР непосредственно стимулируют дофаминовые рецепторы в обход погибающих nigrostriарных нейронов, а за счет длительного периода полувыведения обеспечивают продолжительную и равномерную физиологическую стимуляцию дофаминовых рецепторов. В начальных стадиях заболевания эффективность препаратов этой группы приближается к таковой леводопы. Симптоматический эффект АДР проявляется в отношении всех основных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, ригидности и тремора). Выраженное положительное воздействие на тремор выгодно отличает препараты этой группы от большинства противопаркинсонических средств и позволяет успешно применять их при дрожательной форме заболевания [11–13].

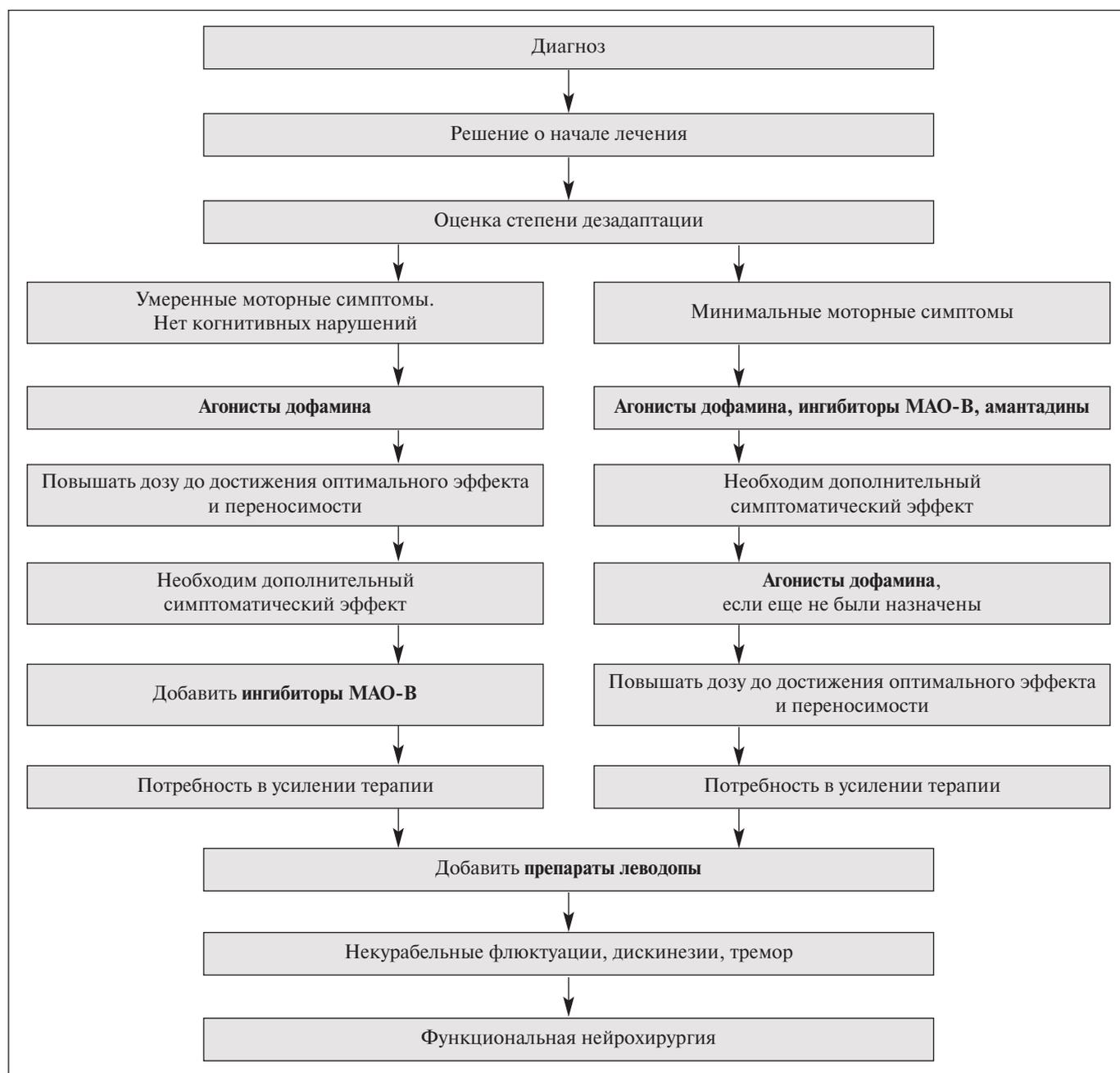
На данный момент АДР рассматриваются в качестве препаратов первого выбора у больных с ранней стадией БП. Это связано с рядом преимуществ этих препаратов:

- более длительный (по сравнению с леводопой) период полувыведения и более стабильная стимуляция постсинаптических рецепторов;
- меньший риск развития моторных флюктуаций и дискинезий;
- отчетливая эффективность в отношении тремора;
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами, что позволяет использовать препараты независимо от приема пищи;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизма в ЦНС;
- антидепрессивный эффект некоторых АДР (прамипексола).

Современные АДР все же не лишены побочных эффектов, которые связаны в основном со стимуляцией периферических дофаминовых рецепторов, – это тошнота, рвота и ортостатическая гипотензия. АДР могут вызвать различной степени выраженности седативный эффект – дневную сонливость – и в редких случаях внезапные приступы засыпания. У пациентов с когнитивными нарушениями существует риск развития психических расстройств (спутанности, галлюцинаций), поэтому применение АДР у них ограничено. Достаточно редкими побочными эффектами терапии являются головная боль, периферические отеки и запоры. Если тошнота, ортостатическая гипотензия или сонливость появились в начале терапии, то по мере адаптации к препарату они могут постепенно регрессировать. В случае

возникновения нежелательных явлений на этапе повышения дозы препарата возможно применение домперидона (периферического АДР). При развитии психических расстройств можно попытаться снизить дозу препарата, а в случае их сохранения следует постепенно отменить препарат.

Один из наиболее эффективных представителей этой фармакотерапевтической группы – прамипексола гидрохлорид (Мирапекс). Клиническая эффективность прамипексола доказана в значительном количестве рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых и открытых исследований при терапии ранних и развернутых стадий БП. При сравнении эффективности прамипексола и леводопы в качестве начальной терапии БП прамипексол значительно уменьшал (в среднем на 30%) риск развития двигательных



Алгоритм лечения БП у пациентов молодого и среднего возраста

Таблица 2. *Критерии отбора пациентов для имплантации стимулятора глубинных структур мозга*

| Критерии отбора |
|--|
| Моторные флюктуации и лекарственные дискинезии, не поддающиеся медикаментозной коррекции |
| Выраженный тремор, резистентный к медикаментозному лечению |
| Непереносимость препаратов леводопы вследствие выраженных побочных эффектов |
| Длительность заболевания >5 лет |
| Тяжесть заболевания (по шкале Hoehn, Yahr) ≥3 года |
| Достаточная реакция на препараты леводопы – улучшение суммарных показателей по разделам II и III шкалы UPDRS более чем на 50% в фазе «включения» |
| Достаточная степень повседневной активности в фазе «включения» – >70% по шкале Shwab, England |
| Отсутствие деменции, выраженной депрессии, грубых речевых расстройств |

флюктуаций и лекарственных дискинезий. Продолжительные открытые исследования показали, что многие больные БП могут оставаться только на монотерапии прамипексолом в течение длительного срока (>3 лет), его эффективность на ранних стадиях сопоставима с таковой препаратов леводопы. Важно, что прамипексол уменьшает выраженность тремора у больных с трудно курабельной дрожательной формой болезни. Высокая селективность препарата приводит к тому, что его побочные эффекты выражены в значительно меньшей степени, чем у других АДР. Благодаря селективной стимуляции D₃-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у больных БП [14].

Таким образом, имея в арсенале ряд противопаркинсонических препаратов, врач должен разработать индивидуальную лечебную программу для каждого пациента с учетом степени функциональной дезадаптации, возраста, выраженности отдельных симптомов болезни и побочных эффектов терапии. Не следует стремиться к полной ликвидации симптомов болезни.

Особенности лечения болезни Паркинсона в молодом возрасте

При постановке диагноза БП пациентам молодого и среднего возраста без сопутствующих соматических или психических расстройств терапию обычно начинают с АДР, амантадина или ингибиторов МАО-В с учетом их потенциального нейропротекторного эффекта. При этом, по мнению большинства исследователей, предпочтительным является назначение АДР, что обусловлено большей эффективностью и продолжительностью действия. Пациентам с дрожательной формой заболевания (особенно при сочетании тремора покоя и постурально-кинетического тремора) наряду с АДР дополнительно можно назначить β-адреноблокаторы (пропранолол, соталол) или малые дозы клоназепама.

Задачей терапии является максимальное восстановление повседневной активности пациентов (см. схему).

Если невозможно увеличить дозу какого-либо препарата из-за плохой переносимости, для усиления противопаркинсонического эффекта препараты можно сочетать друг с

другом. Комбинированная терапия в большинстве случаев позволяет достигнуть хорошего эффекта при назначении меньших доз, что снижает потенциальный риск нежелательных явлений каждого из препаратов. В то же время неадекватная полифармакотерапия (сочетание более 3 препаратов) может способствовать проявлению побочных эффектов.

Нередко на ранних стадиях заболевания на первый план выступают так называемые немоторные проявления болезни, среди которых наиболее часто наблюдаются аффективные и мотивационные нарушения. Склонность к угнетенному настроению и меланхолии у некоторых больных отмечал еще Джеймс Паркинсон в «Эссе о дрожательном параличе». По данным разных авторов, депрессия встречается

в среднем у 40–50% больных, но лишь у небольшой части (3–5%) она бывает тяжелой. Депрессия может оказывать более выраженное воздействие на качество жизни, чем двигательные нарушения, и нередко бывает причиной кажущейся неэффективности противопаркинсонических средств. Наиболее частые проявления депрессии у пациентов с БП – апатия и ангедония (неспособность испытывать удовольствие). Причины развития депрессии при БП многообразны. С одной стороны, она связана с психологической реакцией на прогрессирующее заболевание, неизбежные изменения во взаимоотношениях с близкими и неблагоприятные социально-экономические перспективы. С другой стороны, немаловажную роль в развитии депрессии играют специфические изменения в мозге, непосредственно связанные с нейродегенеративным процессом и заключающиеся, прежде всего, в недостаточности моноаминергических восходящих систем. Правильно подобранная противопаркинсоническая терапия в сочетании с психотерапевтическим воздействием может привести к существенному уменьшению депрессивной симптоматики. АДР наряду с коррекцией двигательных расстройств при БП способны существенно уменьшить степень депрессии [8, 14–16]. Это связано со стимуляцией дофаминовых рецепторов мезолимбической и мезокортикальной систем, недостаточность которых играет существенную роль в патогенезе депрессии при БП. Результаты крупного международного исследования эффективности прамипексола показали его высокую эффективность в отношении коррекции депрессии, апатии и ангедонии у пациентов с БП [12]. Если указанными выше методами добиться эффекта не удастся, назначают антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Нелекарственные методы терапии

На протяжении всей болезни необходима психологическая поддержка, но она особенно актуальна в тот период, когда пациент узнает о своем диагнозе и пытается адаптироваться к прогрессирующему заболеванию. Пациенту и его близким нужно объяснить, каковы реальные возможности терапии БП. Наряду с исследованием двигательных нарушений необходима оценка эмоционального состояния пациента. При наличии депрессии и/или тре-

воги следует проводить комплексное лечение этих расстройств путем фармако- и психотерапии [17].

Важным дополнительным методом терапии БП является лечебная физкультура. Имеются данные о положительном влиянии физических упражнений на ряд симптомов БП (гипокинезию, постуральные расстройства); помимо этого, физическая нагрузка снижает риск развития вторичных костно-мышечных изменений, являющихся следствием гипокинезии и ригидности. Лечебная физкультура должна включать упражнения на растяжение мышц, поддерживающие гибкости и тренировку координации движений.

При безуспешности консервативного лечения, в частности при выраженном функциональном дефекте, когда не удается усилить дофаминергическую терапию из-за выраженных флюктуаций и дискинезий, а также при некурабельном треморе, целесообразно рассмотреть вопрос о воз-

можности стереотаксического нейрохирургического вмешательства [18]. В качестве мишеней при флюктуациях и дискинезиях обычно рассматривают субталамические ядра или бледный шар. При грубом треморе мишенью являются вентеролатеральные ядра таламуса. В последние годы деструктивные операции вытесняются стимуляцией указанных структур имплантированными внутримозговыми электродами, соединенными с программируемым генератором импульсов. При этом параметры стимуляции могут неоднократно настраиваться в зависимости от динамики состояния больного. Критерии отбора пациентов для хирургического лечения представлены в табл. 2.

В заключение следует отметить, что рациональное и комплексное лечение БП значительно улучшает качество жизни и позволяет пациентам сохранять в течение многих лет достаточную социально-бытовую активность.

ЛИТЕРАТУРА

- Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона. РМЖ 2004;12(10):604–8.
- Нодель М.Р., Русакова И.М., Яхно Н.Н. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. Неврол журн 2010;2:19–25.
- Hall E.D., Andrus P.K., Oostveen J.A. Neuroprotective effects of the dopamine D2/D3 agonist pramipexole against postischemic or methamphetamine-induced degeneration of nigrostriatal neurons. *Brain Res* 1996;742(1–2):80–8.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000;284:1931–8.
- Артемьев Д.В. Современные принципы терапии болезни Паркинсона. Трудный пациент 2005;3(12):10–5.
- Hauser R.A., McDermott M.P., Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63(12):1756–60.
- Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола (мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврол журн* 2004;9(3):25–30.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флюктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: новые возможности терапии. *Неврол журн* 2007;2:26–33.
- Левин О.С. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *Леч нервн бол* 2003;4(1):14–7.
- Hristova A.H., Koller W.C. Early Parkinson's disease: what is the best approach to treatment. *Drugs Aging* 2000;17(3):165–81.
- Reichmann H., Brecht M.H., Köster J. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2003;17(13):965–73.
- Lemke M.R., Brecht H.M., Köster J. et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248(1–2):266–70.
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs. levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653–61.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Миралекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2008;5:32–8.
- Федорова Н.В., Кулуа Т.К. Опыт применения прамипексола в лечении болезни Паркинсона. *Consilium medicum* 2007;9(2):103–7.
- Ravina B., Camicioli R., Como P.G. et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;69(4):342–7.
- Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: Мед-пресс, 1999;415 с.
- Goetz C.G., Poewe W., Rascol O. et al. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Dis* 2005;20:523–39.