

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© НОДЕЛЬ М.Р., 2016
УДК 616.858-036.4-085

Нодель М.Р.

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ТЕРАПИИ РАННИХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Представлены вопросы диагностики болезни Паркинсона (БП). Описаны подходы к выбору начальной терапии двигательных симптомов заболевания в зависимости от возраста больных, тяжести симптомов паркинсонизма, наличия когнитивных нарушений.

Приведены результаты контролируемых клинических исследований, проведенных с целью оценки оптимальной тактики начальной терапии пациентов с БП с позиции частоты возникновения флюктуаций и дискинезий. Преимуществом агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) как препаратов первого выбора являлась меньшая частота двигательных осложнений (флюктуаций и дискинезий). Отличием терапии препаратами леводопы являлась лучшая переносимость. У пациентов с началом заболевания в молодом или среднем возрасте (моложе 60–65 лет), у которых флюктуации и дискинезии возникают чаще и протекают нередко тяжелее, в качестве начальной терапии (при отсутствии противопоказаний) предпочтение должно быть отдано АДР или другим дофаминергическим препаратам, не содержащим леводопу. При наличии выраженных нарушений, значительно затрудняющих повседневную активность пациентов (3–4-я стадии по шкале Hoehn-Yahr), независимо от возраста целесообразно назначение в качестве средства первого выбора препаратов, содержащих леводопу. Для пациентов старшей возрастной группы (старше 65–70 лет) и/или имеющих выраженные когнитивные расстройства предпочтительна терапия препаратами леводопы.

Приведены данные о ведущей роли нервно-психических нарушений – депрессии, тревоги, утомляемости, нарушений сна в оценке качества жизни на ранних стадиях БП. Обсуждаются вопросы диагностики и тактики терапии депрессии, утомляемости, инсомнии на ранних стадиях БП. Возникновение депрессивного настроения, тревоги, утомляемости лишь в периодах «выключения» корректируется терапией флюктуаций. При диагностике депрессии легкой или умеренной степени тяжести, не связанной с флюктуациями симптомов, терапией первого выбора является коррекция дофаминергической терапии.

Обсуждаются задачи и методы двигательной реабилитации у пациентов с начальными проявлениями БП. Обоснована необходимость грамотно разработанной стратегии и воплощаемой тактики терапии в качестве ведущих факторов поддержания качества и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; начальные стадии; терапия; двигательные симптомы; депрессия; утомляемость; инсомния; двигательная реабилитация.

Для цитирования: Нодель М.Р. Стратегия и тактика терапии ранних стадий болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2016; 21 (3): 173–181 (Russian). DOI 10.18821/1560-9545-2016-21-3-173-181.

Для корреспонденции: Нодель Марина Романовна (Nodel' Marina Romanovna) – д-р мед. наук, доцент каф. нервных болезней и нейрохирургии, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; nodell_m@yahoo.com; 119021 Москва, ул. Россолимо, 11.

Nodel M.R.

STRATEGY AND THERAPEUTIC APPROACHES TO THE TREATMENT OF EARLY STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

Neurological and neurosurgery department, scientific and research neurological department of scientific and research center of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow, Russian Federation

The aspects of Parkinson's disease (PD) diagnosis and the therapeutic approach to the selection of medicines at early stages for correction of movement disorders depending on patient's age, severity of PD and presence of cognitive disorders are reviewed in the article. The results of controlled clinical researches conducted for revealing optimal treatment opportunities at early stages of the disease from the perspective of frequency of fluctuation and dyskinesia appearance are presented. The advantage of dopamine receptors agonists (DRA) as the medicines of first line is based on the low frequency of movement complications (such as fluctuations and dyskinesia). Levodopa containing drugs show good tolerance. In patients with debut of PD in young or middle age (younger than 60–65 years) and frequent and severe fluctuations and dyskinesia DRA and other dopaminergic drugs are recommended as the medicines of first line (in case of absence of contraindications). In case of severe movement disorders that impact on everyday activity (Hoehn-Yahr stage 3 and 4) independent from the patients' age levodopa-containing drugs are recommended as the medicines of first line. For patients older than 65-70 years old and/or with cognitive disorders the treatment with levodopa is preferable. The data about the impact of neuro-psychiatric disorders such as depression, anxiety, fatigue and insomnia, on the quality of life at early stages of PD are presented. The aspects of diagnosis, treatment of depression, fatigue, insomnia at early stages are discussed. Depression, anxiety and fatigue can be corrected with

special drugs against fluctuation only during off-periods. In case of detecting mild or moderate depression without connection with fluctuation the drugs of first line must be dopaminergic medicines.

The objects and methods of movement rehabilitation of patients at early stages are discussed. The necessary of adequate therapeutic approach is the key factor of maintain qualitative life and prolongation of life time of PD patients.

К e y w o r d s: *Parkinson disease, early stages, treatment, motor symptoms, depression, fatigue, insomnia, physical rehabilitation.*

For citation: Nodel M.R. Strategy and therapeutic approaches to the treatment of early stages of Parkinson's disease/ *Nevrologicheskij Zhurnal (Neurological Journal)* 2016; 21 (3): 173–181 (Russian). DOI 10.18821/1560-9545-2016-21-3-173-181.

For correspondence: Marina R. Nodel – PhD, Neurological and neurosurgical department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Chief researcher of scientific and research neurological department of scientific and research center of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow 119021, Moscow, Russian Federation, e-mail: nodel_m@yahoo.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 09.12.15
Accepted 03.04.16

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний пожилого и среднего возраста. БП является мульти-системным нейродегенеративным заболеванием с поражением множественных медиаторных систем, что проявляется широким спектром двигательных и недвигательных (нервно-психических, сенсорных, автономных) нарушений. Несмотря на прогрессирующий характер течения заболевания, грамотно разработанная стратегия и последовательно воплощаемая тактика терапии являются ведущими факторами поддержания качества и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Диагностика БП

Критериями клинического диагноза БП являются одностороннее начало симптомов паркинсонизма, сохраняющаяся асимметричность симптомов с большей тяжестью на стороне их начала; медленный прогрессивный характер течения болезни; отсутствие атипичных для БП клинических симптомов и данных анамнеза, свидетельствующих о вторичном генезе паркинсонизма. Атипичными для диагноза БП являются развитие деменции и психотических нарушений (галлюцинаций, бреда); выраженной постуральной неустойчивости с падениями; периферической автономной недостаточности с ортостатической гипотензией; пареза вертикального взора в первые годы заболевания; наличие симптома Бабинского, мозжечковых симптомов. Атипичными для БП данными анамнеза являются острое начало заболевания, повторные инсульты в анамнезе со «ступенеобразным» прогрессированием симптомов паркинсонизма; лечение нейролептиками или прием препаратов с антидофаминергическим действием (альфа-метилдопа, резерпин; циннаризин, церукал) перед началом паркинсонизма с отсутствием положительной динамики после их отмены; контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм (марганец, пестициды и др.); развитие паркинсонизма в остром или подостром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы [1].

Диагноз БП устанавливается преимущественно на основе анализа анамнестических и клинических данных. Нейровизуализация головного мозга может

иметь значение для исключения других заболеваний (опухоль мозга, гидроцефалии, дисциркуляторной энцефалопатии) и назначается в случае обнаружения атипичных, не характерных для БП анамнестических данных или клинических симптомов.

Современные методы нейровизуализации (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография) с введением различных радиофармпрепаратов позволяют оценить функциональное состояние окончаний нигростриарных нейронов по степени поглощения радиоактивных аналогов препаратов дофамина. Эти методы применяются главным образом в научных исследованиях, могут использоваться в диагностически сложных случаях. Для поддержания диагноза БП, особенно при начальных проявлениях заболевания, может быть проведена транскраниальная сонография (ТКС). Маркером БП при ТКС является выявление гиперэхогенности черной субстанции (чувствительность и специфичность метода составляет 90%). В отличие от функциональных методов нейровизуализации ТКС отличается неинвазивностью и доступностью с экономической точки зрения.

В начале заболевания гипокинезия и мышечная ригидность и/или тремор появляются в одной руке или ноге, а через несколько месяцев возникают в другой, унилатеральной конечности. Одними из первых проявлений паркинсонизма являются ограниченные выполнения «мелких» движений пальцами рук, укорочение и снижение высоты шага с «пораженной» стороны, затруднения при поворотах в постели и вставании с низкого сидения.

Наряду с двигательными нарушениями могут отмечаться гипосмия, депрессия, тревога, повышенная утомляемость, нарушения сна, запоры, боли или неприятные ощущения в руке (плечевом суставе) или спине. В ряде случаев эти проявления болезни опережают появление двигательных симптомов на несколько месяцев или лет. Как показали результаты европейского клинико-эпидемиологического исследования, начало БП с недвигательных нарушений отмечается у 21% пациентов [2].

Задачей терапии пациентов с БП является оптимальное восстановление и поддержание повседневной активности при использовании индивидуальных

доз противопаркинсонических или других препаратов, нелекарственных методов лечения. Обычно задача решается путем достижения компромисса между улучшением качества жизни до приемлемого для пациента уровня и назначением при этом минимально возможных доз лекарственной терапии.

Первое обращение к врачу обычно является результатом изменения повседневной активности вследствие проявлений заболевания. Поэтому постановка диагноза в большинстве случаев является показанием к назначению одного из противопаркинсонических лекарственных препаратов, дозированной физической нагрузки, а при необходимости и коррекции не двигательных симптомов – сопутствующей лекарственной или нелекарственной терапии.

Вопросы замедления прогрессирования заболевания (нейропротекции, модификации течения) пока полностью не решены. Возможным модифицирующим течение заболевания эффектом с позиции критериев доказательной медицины обладает ингибитор МАО-В разагилин [3]. Таким образом, препарат может быть рекомендован на начальных стадиях болезни как в качестве монотерапии, так и назначаться в дополнение к другим дофаминергическим препаратам в качестве средства, возможно, замедляющего прогрессирование БП.

Стратегия и тактика терапии двигательных нарушений на ранних стадиях БП

Важным этапом ведения пациентов, влияющим на психическое состояние больных, особенности дальнейшего течения заболевания является терапия начальных стадий БП. При подборе начальной терапии следует учитывать возраст, стадию БП, выраженность двигательных и не двигательных симптомов болезни, степень функциональной дезадаптации пациента.

Возраст начала двигательных симптомов является одним из факторов, определяющих риск появления флюктуаций и дискинезий на фоне дофаминергической терапии, психотических проявлений заболевания, темпы прогрессирования когнитивных нарушений. Ранний возраст начала БП рассматривается как фактор риска развития двигательных флюктуаций и дискинезий. Напомним, что основным признаком флюктуаций является смена первоначального стабильного эффекта препаратов леводопы колебаниями выраженности симптомов заболевания в течение суток. Самой распространенной формой флюктуаций является феномен «истощения» эффекта дозы, проявляющийся сокращением периода действия леводопы и возобновлением двигательных и не двигательных симптомов БП через 2,5–3 ч после приема очередной ее дозы. С прогрессированием болезни феномен «изнашивания» может смениться синдромом «включения-выключения», который отличается внезапными и быстрыми чередованиями периодов удовлетворительного самочувствия двигательной активности («включения») и ограничения двигательной активности («выключения»). Наряду с изменениями двигательной активности обычно на-

блюдаются колебания и не двигательных проявлений заболевания. Так, в периоде «выключения» часто наблюдаются угнетенное настроение или тревога, нарушения мышления; учащенное мочеиспускание, избыточная потливость, неприятные ощущения или боли в мышцах. Параллельно с развитием двигательных флюктуаций течение БП осложняют дискинезии (дискинезии периода «включения», дистония периода «выключения», двухфазные дискинезии) [4, 5].

Двигательные флюктуации и дискинезии отмечаются в среднем у 40–50% больных через 4–6 лет терапии леводопой. Согласно результатам ретроспективного исследования, частота появления дискинезий в первые 5 лет терапии у пациентов с БП 40–50 лет составляет 80% против 26,7% и 22,7% у больных старше 50 и 60 лет соответственно. Через 10 лет терапии дискинезии отмечаются у 65–75% пациентов с БП независимо от их возраста [6]. По нашим данным, у 60% пациентов с началом БП до 50 лет сокращение периода действия дозы препаратов леводопы проявилось уже в первые два года терапии [7]. Таким образом, риск быстрого развития флюктуаций и дискинезий отличает случаи раннего и относительно раннего начала БП, главным образом до 50 лет.

Для решения вопроса об оптимальной тактике начальной терапии пациентов с БП с позиции частоты возникновения флюктуаций и дискинезий было проведено несколько контролируемых клинических исследований. В ходе данных исследований сопоставляли эффективность лечения и частоту осложнений у пациентов с БП, получавших в качестве начальной противопаркинсонической терапии либо агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), либо стандартные препараты леводопы. Согласно дизайну исследования, при недостаточной эффективности АДР дополнительно назначались препараты, содержащие леводопу. Результаты исследований (длительностью 3–5 лет), сравнивающих результаты терапии леводопой и АДР (прамипексолом, ропиниролом, каберголином), выявили в группе пациентов, изначально получавших леводопу, более высокую частоту флюктуаций и дискинезий наряду с лучшим противопаркинсоническим эффектом лечения. При дополнительном назначении леводопы к АДР вероятность возникновения дискинезий возрастала, но не достигала столь высокого уровня, как при монотерапии леводопой [8, 9].

Представления об отдаленных результатах лечения при различных подходах к ведению пациентов на начальных стадиях БП – назначение препаратов леводопы или АДР – значительно расширяют результаты исследования CALM (Comparison of the Agonist Pramipexole With Levodopa on Motor Complications) Cohort – группы сравнения агониста прамипексола с леводопой в отношении двигательных флюктуаций. Данное исследование являлось продолжением 4-летнего клинического испытания, сравнивающего частоту двигательных осложнений при назначении в качестве начальной терапии леводопы или прамипексола. В исследование были включены 222 пациента, средняя длительность наблюдения составила 6 лет. Более чем 90% пациентов независимо от

первоначальной терапии к концу периода наблюдения принимали препараты, содержащие леводопу. Вероятно, в результате этого различия между показателями двигательных функций и повседневной активности в группах леводопы и прамипексола не достигали степени статистической значимости. При оценке итоговых результатов лечения двигательные осложнения отмечались чаще у пациентов, изначально получавших леводопу, чем у тех, кто получал прамипексол (феномен «изнашивания»: 58% против 44%; дискинезии: 36% против 20% в подгруппах соответственно). Однако число пациентов, у которых выявлялись дезадаптирующие дискинезии, по крайней мере в умеренной степени нарушающие повседневную активность, было примерно одинаковым в группах прамипексола и леводопы. Наряду с этим частота дневной сонливости и периферических отеков была выше в группе, получавшей в начале терапии прамипексол. Результаты оценки когнитивных, эмоциональных нарушений, показателей качества жизни в группах значимо не различались [10].

Таким образом, через 6 лет наблюдения независимо от выбора первого средства лекарственной терапии – прамипексола или препарата, содержащего леводопу, у пациентов отмечались сопоставимые показатели двигательной повседневной активности и качества жизни. Преимуществом прамипексола как препарата первого выбора являлась меньшая частота двигательных осложнений. Отличием терапии препаратами леводопы являлась лучшая переносимость. Основные результаты этого исследования дополняют сходные данные двух долгосрочных сравнительных наблюдений эффективности в качестве начальной терапии препаратов, содержащих леводопу и АДР, – ропинирола и бромокриптина, полученных, однако, на меньших группах пациентов.

Таким образом, у пациентов с началом заболевания в молодом или среднем возрасте (моложе 60–65 лет), у которых флюктуации и дискинезии возникают чаще и протекают нередко тяжелее, в качестве начальной терапии (при отсутствии противопоказаний) предпочтение должно быть отдано АДР или другим дофаминергическим препаратам, не содержащим леводопу.

Тактика противопаркинсонической терапии у пациентов молодого и среднего возраста наряду с оценкой потенциального риска возникновения флюктуаций и дискинезий определяется степенью тяжести двигательных симптомов заболевания. При минимальных проявлениях заболевания (1–2-я стадия по шкале Hoehn-Yahr), незначительно нарушающих повседневную активность, может быть назначен один из препаратов – представителей АДР, ингибиторов МАО-В – амантадин. При умеренных двигательных нарушениях, более значимо изменяющих повседневную активность пациентов (2-я стадия по шкале Hoehn-Yahr), предпочтительнее назначение современных АДР в силу большей эффективности в сравнении с ингибиторами МАО-В или амантадином. В частности, было показано, что эффективность монотерапии прамипексомом у пациентов на ранних ста-

диях БП сопоставима с препаратами леводопы [11]. Результаты многоцентрового российского исследования, основанного на длительном наблюдении пациентов на фоне терапии прамипексомом, продемонстрировали долгосрочный эффект лечения. Так, было отмечено, что у большей части пациентов, в том числе на монотерапии прамипексомом, которым удалось подобрать адекватную дозу препарата, через 1 год терапии состояние двигательных функций не ухудшилось. При этом большинству больных не потребовалось дополнительного назначения препаратов, содержащих леводопу [12].

При наличии выраженных нарушений, значительно изменяющих повседневную активность пациентов (3–4-я стадия по шкале Hoehn-Yahr), независимо от возраста, целесообразно назначение в качестве средства первого выбора препаратов, содержащих леводопу. Так, ретроспективный анализ результатов терапии пациентов на разных стадиях БП показал, что на 3-й стадии по шкале Hoehn-Yahr (при появлении клинически значимых постверальных нарушений) адекватная коррекция двигательных симптомов заболевания может быть достигнута лишь при терапии препаратами леводопы (в качестве монотерапии или в комбинации с другими дофаминергическими средствами) [13].

В случаях, когда симптомы болезни нарушают повседневную (профессиональную и/или бытовую) активность пациентов и/или ограничены возможности применения АДР, также обосновано назначение небольших доз (300–400 мг) леводопы (в качестве монотерапии или в дополнение к принимаемым дофаминергическим препаратам) независимо от стадии БП и возраста в силу высокой эффективности и потенциальной возможности дальнейшей коррекции возможных двигательных осложнений [3].

Общепризнанно, что для пациентов старшей возрастной группы (старше 65–70 лет) и/или имеющих когнитивные расстройства предпочтительна терапия препаратами леводопы [3]. Обоснованием такой тактики, помимо минимального риска развития флюктуаций и дискинезий, являются большая эффективность и лучшая переносимость терапии леводопой. Принимая также во внимание, что пожилой возраст пациентов наряду с деменцией или быстро прогрессирующими умеренными когнитивными нарушениями являются факторами риска развития зрительных галлюцинаций, терапия препаратами леводопы предпочтительна вследствие меньшей вероятности провокации или усиления уже имеющихся нервно-психических нарушений.

Помимо возраста, стадии БП, степени двигательной дезадаптации пациентов, на выбор начальной терапии влияет степень выраженности симптомов паркинсонизма. Препараты леводопы в большей степени уменьшают тяжесть гипокинезии и ригидности, а их эффективность в отношении тремора менее предсказуема. Как известно, в отношении тремора покоя эффективны антихолинэргические (АХЭ) препараты. Однако пожилым пациентам прием АХЭ-препаратов противопоказан вследствие высокого риска

возникновения (или усугубления уже имеющихся) когнитивных, психотических расстройств (спутанности, галлюцинаций), соматических осложнений. Препараты этой группы могут использоваться лишь у пациентов молодого и среднего возраста (до 60 лет) в случае преимущественно дрожательных форм БП при недостаточной коррекции тремора покоя дофаминергическими средствами. Альтернативой АХЭ и другим дофаминергическим препаратам при выраженном треморе покоя является прием АДР. По нашим данным и результатам ряда других работ российских и зарубежных авторов, высокая эффективность в отношении не только брадикинезии и ригидности, но и тремора покоя является одним из весомых достоинств терапии прамипексолом [12, 14, 15]. Выраженное положительное воздействие на тремор позволяет успешно применять препарат при треморе, устойчивом к другим дофаминергическим препаратам, как в качестве монотерапии у больных молодого и среднего возраста, так и в комбинации с препаратами леводопы у пациентов старшей возрастной группы.

Стратегия и тактика терапии нервно-психических нарушений на ранних стадиях БП

Объектом активного изучения в течение последнего десятилетия стали двигательные проявления БП в связи с полученными результатами ряда популяционных исследований, оценивающих влияние различных симптомов болезни на качество жизни пациентов. Так, было продемонстрировано, что показатели двигательных нарушений более тесно связаны с ухудшением самооценки качества жизни пациентов, чем двигательных симптомов заболевания [16].

В нашем исследовании, задачей которого была оценка влияния нервно-психических нарушений (НПН) на качество жизни 188 больных с разными стадиями БП, была показана более значимая роль депрессии, тревоги, утомляемости и нарушений сна в ухудшении суммарной оценки качества жизни, показателей мобильности, повседневной активности на начальных стадиях БП, чем суммарной оценки двигательных функций. Отмечено значимое влияние этих НПН, а также апатии и дневной сонливости на весьма важные характеристики качества жизни, отражающие социальные аспекты: социальные контакты, коммуникативные аспекты качества жизни, стигматизацию (т. е. как, по мнению пациента, воспринимаются проявления заболевания другими людьми), самооценку нарушений когнитивных функций как на ранних, так и на более поздних стадиях [17].

Полученные нами данные о ведущей роли депрессии, тревоги, утомляемости, нарушений сна в оценке качества жизни на ранних стадиях БП в целом согласуются с результатами ряда других недавно проведенных исследований. В частности, согласно данным исследования качества жизни Z. Qin и соавт. [18], на примере популяции 391 больного было показано, что при БП утомляемость, депрессия, нарушения сна являются основными предикторами ухудшения

качества жизни в первые 5 лет течения заболевания. В исследовании D. Gallanger и соавт. [19] на примере 94 обследованных пациентов уточнено, что депрессия, нарушения сна и утомляемость были ведущими факторами, ухудшающими качество жизни пациентов на 1–2-й стадии БП. В исследовании P. Valkovic и соавт. [20] 100 пациентов с БП отмечена сильная и умеренная корреляционная связь между показателями качества жизни и депрессией, тревогой, апатией на 1–2-й стадии заболевания.

Принимая во внимание ведущую роль депрессии, тревоги, утомляемости, нарушений сна в ухудшении качества жизни на ранних стадиях БП, при определении тактики начальной дофаминергической терапии следует учитывать также степень выраженности этих НПН.

Ведущими симптомами депрессии являются снижение настроения (печаль, тоска) и нарушение возможности получать удовольствие (ангедония); длительность симптомов должна составлять не менее 2 нед. В отличие от депрессии иной этиологии при БП реже наблюдаются чувство вины, пониженная самооценка и суицидальные действия [6]. Диагностику депрессии при БП затрудняет «перекрываемость» симптомов депрессии и паркинсонизма, других симптомов заболевания. Известно, что общими для БП и депрессии иной этиологии являются психомоторная заторможенность, повышенная утомляемость, снижение памяти, внимания, брадифрения; нарушения аппетита, сна, снижение массы тела, сексуальная дисфункция.

Международной группой специалистов по изучению депрессии при БП на основании проведенного анализа современных диагностических подходов были сформулированы рекомендации для повышения их эффективности. С целью минимизации недостаточной диагностики депрессии рекомендовано учитывать все потенциальные симптомы депрессии, несмотря на их «перекрываемость» с другими проявлениями БП. Отмечена необходимость дифференцировать ангедонию (снижение способности получать удовольствие) от апатии (нарушение мотивации к получению удовольствия); учитывать связь между возникновением депрессивного состояния и флюктуациями симптомов (с оценкой ее тяжести в периодах «включения» и «выключения»); получать дополнительную информацию об эмоциональном состоянии пациента от родственников или обслуживающего персонала [21].

В случаях предварительной диагностики депрессии тяжелой степени – нарушение повседневной активности вследствие изменения настроения и/или наличие суицидальных мыслей – терапию депрессии следует проводить совместно с психиатром.

Возникновение депрессивного настроения лишь в периодах «выключения» корректируется терапией флюктуаций. При диагностике депрессии легкой или умеренной степени тяжести, не связанной с флюктуациями симптомов, терапией первого выбора является коррекция дофаминергической терапии. Возможным исключением из этого правила является

депрессия, опережающая начало двигательных симптомов БП на несколько лет. По нашим данным, этот вариант депрессии отличался большей резистентностью к проводимой дофаминергической терапии [22]. Таким образом, при возникновении депрессии на додвигательной стадии заболевания обоснованно назначение антидепрессанта.

Наибольшая степень доказательности антидепрессивного действия (среди всех препаратов, в том числе антидепрессантов) при БП отличает терапию АДР прамипексолом. Антидепрессивный эффект прамипексола был показан ранее в ряде открытых российских и зарубежных исследований [23, 24]; подтвержден в международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Class I) [25]. Для исключения влияния противопаркинсонического эффекта терапии в это многоцентровое исследование включались пациенты с легкой и умеренной депрессией при условии компенсированных двигательных симптомов БП. Статистически значимое (в отличие от группы плацебо) уменьшение проявлений депрессии на фоне терапии в целом не зависело от противопаркинсонического действия препарата и, следовательно, трактовалось как самостоятельный эффект прамипексола. В рандомизированном исследовании прамипексола и антидепрессанта сертралина антидепрессивный эффект в виде улучшения показателей (на 50% и более) по шкале депрессии Гамильтона был выявлен у 69,7% пациентов, получавших прамипексол, и у 48,5% принимавших сертралин. Отсутствие корреляции динамики двигательных симптомов и депрессии на фоне приема прамипексола косвенно свидетельствовало о самостоятельном антидепрессивном эффекте препарата, не связанном с его антипаркинсоническим действием (класс III) [26].

Антидепрессивный эффект других дофаминергических препаратов либо не исследовался, либо доказательная база их эффективности нуждается в дальнейшем уточнении. Следует упомянуть динамику депрессии, полученную в результате плацебо-контролируемого исследования АДР ропинирола с контролируемым высвобождением [27]. Свидетельством антидепрессивного эффекта ингибитора МАО-В разагилина при БП являются результаты нашего открытого исследования [28]. По данным международного многоцентрового контролируемого исследования разагилина на развернутых стадиях БП, отмечена более редкая встречаемость депрессии у пациентов, получавших препарат (в сравнении с группой плацебо) [29].

Контролируемых исследований влияния препаратов леводопы на депрессию не проводилось. Приводятся данные об уменьшении депрессии на фоне терапии препаратами леводопы на начальных стадиях заболевания. Возможность уменьшения тяжести депрессии на фоне терапии препаратами леводопы была показана также в нашем открытом исследовании [22].

В случае отсутствия клинически значимого улучшения через 4 нед после коррекции дофаминергической терапии рекомендуется назначение антидепресс-

санта. Критический обзор исследований антидепрессантов при БП свидетельствует о недостаточной доказательной базе их эффективности вследствие различных критериев диагностики депрессии, малочисленности популяций пациентов, кратковременности исследований [3, 30]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (класс II) у пациентов с БП антидепрессивный эффект был показан для трициклических антидепрессантов (ТЦА) – дезипрамина и нортриптилина; ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) циталопрама, пароксетина, флуоксетина; ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) венфлаксона. Не доказано антидепрессивное действие при БП ингибитора обратного захвата норадреналина (ИОЗН) атомоксетина (цит. по [3, 30]).

Принимая во внимание более широкий спектр возможных нежелательных явлений ТЦА (усугубление когнитивных нарушений, провокация психотических расстройств ортостатическая гипотензия, нарушение проводимости сердца, замедление моторики желудочно-кишечного тракта, задержка мочеиспускания), препаратами первого выбора из антидепрессантов являются представители групп СИОЗС или СИОЗСН. При недостаточном эффекте одного из препаратов через 6 нед терапии он может быть заменен на ТЦА. При недостаточном эффекте ТЦА целесообразна комбинированная терапия из двух антидепрессантов – из группы ТЦА и СИОЗСН (или СИОЗС) [24].

Тревога у пациентов с БП может являться одним из симптомов депрессии или самостоятельным нарушением заболевания. Наиболее частыми проявлениями тревоги при БП являются тревожные мысли, ощущение «напряженности и невозможности расслабиться», «чувство беспокойства»; панические атаки, фобии (агорафобия, социальная фобия). В случае возникновения тревоги у пациентов с флюктуациями (в периодах «выключения») следует скорректировать дофаминергическую терапию. При отсутствии временной связи между возникновением тревоги и флюктуациями могут быть назначены препараты с анксиолитическим эффектом. Предпочтительнее назначение антидепрессантов из группы ИОЗС в силу меньшего риска возникновения нежелательных явлений, возможности длительного применения. Нежелательно назначение флуоксетина, на фоне приема которого возможно усиление тревоги. Могут рекомендоваться небольшие дозы ТЦА (имипрамина, амитриптилина). Назначение бензодиазепинов нежелательно особенно у пожилых пациентов вследствие риска усугубления когнитивных нарушений, падений. У пациентов молодого и среднего возраста возможно назначение бензодиазепинового препарата (лоразепампа, алпрозалама) в комбинации с антидепрессантом в течение первых 2–4 нед терапии антидепрессантом (с последующей отменой) для ускорения наступления противотревожного эффекта терапии.

Наиболее встречаемой формой нарушений сна при БП является фрагментация сна (частые ночные

пробуждения), реже встречаются нарушения засыпания и ранние утренние пробуждения. Нарушения сна у пациентов на начальных стадиях БП могут быть обусловлены недостаточной коррекцией двигательных симптомов, сенсорными, эмоциональными нарушениями БП; никтурией; воздействием фармакотерапии. Для разработки адекватной тактики терапии инсомнии при БП требуется в каждом индивидуальном случае анализ возможных причин, нарушающих сон. Прием гипнотиков в целом не показан вследствие хронического характера нарушений сна при БП.

Наличие у пациента затруднений засыпания или пробуждений на фоне тремора, трудностей при поворотах в постели, болезненных дистонических спазмов/кramпи указывает на недостаточную коррекцию двигательных симптомов БП и является показанием для усиления дофаминергической терапии. Достижения положительного эффекта можно добиться увеличением ночной дозы стандартного препарата леводопы, заменой стандартного препарата леводопы на комбинированный с ингибитором КОМТ энтакапоном, назначением АДР длительного действия (прамипексола, ропинирола, ротиготина), ингибитора МАО-В.

По нашим данным, при нарушениях засыпания может быть эффективно усиление дофаминергической терапии, независимо от выбора группы фармакологического препарата [28, 31]. В случае фрагментации сна назначение АДР длительного действия (показано на примере прамипексола) эффективнее ингибитора МАО-В или повышении дозы стандартного препарата леводопы [22, 31].

Для коррекции инсомнии, обусловленной депрессией и тревогой, могут использоваться антидепрессанты – ИОЗС с седативным эффектом (миансерин, тразодона гидрохлорид). В ряде исследований показано улучшение качества сна у пациентов на фоне приема мелатонина [32]. При наличии нарушений сна необходимо пересмотр фармакотерапии для исключения средств с психостимулирующим эффектом. Следует помнить, что инсомния может являться нежелательным явлением приема амантадина, поэтому рекомендуется принимать данный препарат в первой половине дня.

Помимо фармакотерапии, для успешного лечения нарушений сна необходимо ознакомление пациентов с правилами гигиены и убеждение в эффективности их соблюдения. В частности, рекомендуется создание хороших условий для сна (сон в темной, тихой, хорошо проветриваемой комнате), избегание неприятных размышлений, попыток мысленного решения бытовых или профессиональных вопросов в течение времени, отведенного для сна. При пробуждении ночью и отсутствии сонливости пациентам целесообразно рекомендовать встать и заняться спокойными видами повседневной деятельности, а затем при появлении сонливости вновь попытаться заснуть. Утренний подъем с постели рекомендуется производить в одно и то же время независимо от времени засыпания, а отход ко сну – лишь при наличии сон-

ливости. Необходимо ограничение дневного сна до 30–90 мин в первой половине дня или отказ от него; ограничение активирующей деятельности (просмотра телепередач, занятий спортом) перед сном, приема алкоголя, кофе, тяжелой пищи, табакокурения) во второй половине дня. Перед отходом ко сну может быть рекомендован прием теплой ванны, прослушивание релаксирующей музыки.

Утомляемость в настоящее время рассматривается как один из ключевых не двигательных симптомов БП. Данный симптом определяется как ощущение физической усталости, отсутствия энергии, ограничивающее повседневную активность, и при этом не связанного с умственным переутомлением, нарушением двигательных функций. По нашим данным, утомляемость является ведущим фактором ухудшения самооценки двигательной и повседневной активности на 1-й стадии БП. Показана неоднородность утомляемости на разных стадиях заболевания. На ранних стадиях примерно в трети случаев утомляемость является проявлением тревожно-депрессивного синдрома, в остальных, вероятно, самостоятельным симптомом заболевания [22].

Результаты влияния дофаминергической терапии на утомляемость недостаточны и довольно противоречивы. По результатам проведенных нами открытых исследований дофаминергическая терапия (на примере коррекции дозы леводопы, терапии прамипексомом или разагилином) способствует значимому уменьшению выраженности утомляемости [22, 28, 33]. Одной из отмеченных особенностей утомляемости при БП является уменьшение в ряде случаев ее тяжести после физической нагрузки.

В результате проведенного нами исследования влияния НПН на качество жизни пациентов на разных стадиях БП выявлено наличие сильной корреляционной связи между показателями депрессии, тревоги, утомляемости и показателями поддержания социальных контактов, коммуникативных возможностей, стигматизации на 1-й стадии БП, что свидетельствует о ведущей роли этих расстройств в психосоциальной дезадаптации в начале проявления симптомов после диагностики заболевания. Значимую роль психогенных факторов в начале заболевания подтверждает также уменьшение тяжести НПН и суммарной оценки качества жизни от 1-й ко 2-й стадии БП, несмотря на усиление двигательных симптомов заболевания [22].

Данные результаты являются основанием для рекомендаций более активного подключения методов психотерапии, направленных на улучшение психологической адаптации к заболеванию, профилактики или коррекцию ограничения социальных контактов и других возможных нарушений социальной жизни в программу лечения начальных стадий заболевания. Обязательна рациональная психотерапия с разъяснениями потенциальной курабельности большинства симптомов заболевания, современных возможностей лекарственных и нелекарственных методов терапии, необходимости поддержания двигательной активности. Дополнительно могут применяться ког-

нитивно-поведенческий и другие подходы психотерапии, образовательные программы для пациентов и ухаживающего персонала, вовлечение в работу ассоциаций пациентов с БП [17]. Требуют дальнейшего изучения методы нефармакологического воздействия – музыкотерапии, светотерапии, активационной, мультисенсорной терапии [34].

Стратегия и тактика двигательной реабилитации на ранних стадиях БП

В ходе открытых и ряда контролируемых клинических исследований продемонстрирован клинически значимый эффект регулярных занятий физкультурой. Выявлено достоверное повышение повседневной активности, улучшение ходьбы (увеличение длины шага, ускорение темпа), уменьшение постуральной неустойчивости, сокращение «застываний» во время ходьбы. В ряде работ прослежено сохранение эффекта в течение нескольких недель или месяцев после окончания занятий. Наряду с этим отмечено, что пациентам на ранних стадиях болезни, систематически занимающимся физкультурой, могут требоваться меньшие дозы дофаминергических препаратов. Помимо улучшения двигательных функций, положительный эффект физических занятий проявляется в изменении психологического состояния – повышении удовлетворенности состоянием своего здоровья и качеством жизни [35–37].

Основными методиками двигательной реабилитации при БП являются выполнение пациентами повторных активных движений, а также упражнений на растяжение мышц, направленных на повышение их силы и гибкости. При этом особое внимание уделяется активной тренировке мышц-разгибателей и растяжению мышц-сгибателей для противодействия формированию сгибательной позы. Уменьшению проявлений крампи и дистонии способствует применение упражнений, направленных на релаксацию мышц.

Для улучшения общей двигательной активности, повышения ее адаптационных возможностей, в частности, рекомендуются упражнения, требующие одновременного выполнения нескольких двигательных программ или заданий на поддержание внимания. Примером является продолжение ходьбы широким шагом или осуществление поворотов во время беседы по телефону, арифметического счета и др. Может быть рекомендована отработка ходьбы и поворотов в разных ситуациях: на ровном месте, под уклоном, на открытых пространствах и при прохождении узких мест и др.

Таким образом, оптимальная комплексная терапия двигательных и недвигательных симптомов на начальных стадиях БП, включающая современные возможности фармакотерапии, двигательную реабилитацию, психотерапию позволяет улучшить двигательную активность и эмоциональное состояние пациентов, способствует психосоциальной адаптации к диагнозу; уменьшению риска развития ряда осложнений на более поздних стадиях заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

(ПП. 1–3, 6, 8–11, 13–14, 16, 18–21, 25–27, 29–30, 35–37
СМ. REFERENCES)

4. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Иванов А.К. Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010; 110 (3): 90–6.
5. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флюктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: новые возможности терапии. *Неврологический журнал*. 2007; 11 (2): 26–34.
7. Нодель М.Р. Оптимальные сроки начала терапии леводопой. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010; 110 (1): 67–71.
12. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В., Левин О.С., Смоленцева И.Г. Эффективность и переносимость прамипексола (мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2004; 9 (3): 25–30.
15. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Б., Карабнов А.В., Полецук В.В. Семилетний опыт применения мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2006; 106 (11): 26–32.
17. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015; 20 (1): 20–7.
22. Нодель М.Р. *Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни пациентов: Дисс. М.*; 2015. Available at: <http://www.mma.ru/articles/163841/>.
23. Нодель М.Р., Артемьев Д.В., Яхно Н.Н. Эффективность дофаминового агониста Мирапекса при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 1999; 4 (6): 45–9.
24. Федорова Н.В., Мирецкая А.В. Роль агонистов дофаминовых рецепторов в лечении депрессии при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009; 109 (12): 91–2.
28. Нодель М.Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона и их коррекция ингибитором МАО-В разагилином. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2011; (3): 24–8.
31. Нодель М.Р. Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов мирапексом (прамипексолом) на нарушения сна при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010; 110 (3): 42–7.
32. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройство сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012; 112 (12): 26–30.
33. Нодель М.Р. Утомляемость при болезни Паркинсона и ее коррекция агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2011; 111 (4): 22–6.
34. Голубев В.Л., Камакинова А.Б. Нелекарственная терапия в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2014; (4): 4–10.

REFERENCES

1. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1992; (55): 181–4.

2. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F., Dreetz Gjerstad M., Larsen J.P. Epidemiology of Parkinsons disease. *J. Neurol.* 2008; 255 (Suppl. 5): 18–32.
3. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R., Bonuccelli U., Burn D., Deuschl G. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20 (1): 5–15.
4. Levin O.C., Smolentseva I.G., Ivanov A.K. Nonmotor fluctuations in Parkinsons disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2010; 110 (3): 90–6. (in Russian)
5. Nodel' M.R., Yakhno N.N. The new possibility of therapy. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2007; 11 (2): 26–34. (in Russian)
6. Ku S., Glass G.A. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Mov. Disord.* 2010; 25 (9): 1177–82.
7. Nodel' M.R. The optimal time to the onset of levodopa therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2010; 110 (1): 67–71. (in Russian)
8. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease. *J.A.M.A.* 2000; 284: 231–8.
9. Rascol O., Brooks D., Korczyn A., De Deyn P.P., Clarke C.E., Lang A.E. et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N. Engl. J. Med.* 2000; 341: 1284–91.
10. The Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66 (5): 563–70.
11. Bressman S.B., Shulman L.M., Tanner C.M. Long-term safety and efficacy of pramipexole in early Parkinsons disease. *Neurology.* 1999; 52 (Suppl. 2): 34.
12. Yakhno N.N., Nodel' M.R., Fedorova N.V., Levin O.S., Smolentseva I.G. The efficacy of pramipexole in long-term therapy of patients with Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2004; 9 (3): 25–30. (in Russian)
13. Schoenfeld M.A., Pantelie C.M., Schwartz B. Clinical criteria for the switch of treatment strategies in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2003; 105: 241–4.
14. Pogarell O., Gasser T., Van Hilten J.J., Spieker S., Pollentier S., Meier D. et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, doubleblind, placebo controlled multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2002; 72: 1–7.
15. Illarionov S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Zagorovskaya T.B., Karabynov A.V., Poleshchuk V.V. et al. A 7-year experience in usage of mirapex in patients with different forms of primary parkinsonism *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2006; 106 (11): 26–32. (in Russian)
16. Martinez-Martin P., Rodrigues-Blazquez C., Kurtis M., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinsons disease. *Mov. Dis.* 2011; 26 (3): 399–406.
17. Nodel' M.R. The impact of neuro-psychiatric symptoms on the patient's quality of life in Parkinsons disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015; 20 (1): 20–7. (in Russian)
18. Qin Z., Zhang L., Fang F.S., Sun F., Fang X., Meng C. et al. Health related quality of life in early Parkinsons disease: impact of motor and nonmotor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Park. Relat. Dis.* 2009; 15: 767–71.
19. Gallanger D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Dis.* 2010; 25 (25): 2493–500.
20. Valkovic P., Harsany J., Hanakova M., Martinkova J., Benetin J. Nonmotor symptoms in early- and advanced-stage Parkinson's disease patients on dopaminergic therapy: how do they correlate with quality of life? *J. Neurol.* 2014; 9: 15–9.
21. Marsh L., McDonald W.M., Cummings J., Ravina B; NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinsons Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinsons Disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov. Dis.* 2006; 21: 148–58.
22. Nodel' M.R. *The Neuro-Psychiatric Symptoms in Parkinsons Disease and their Impact on the Patients Quality of the Life: Diss.* Moscow; 2015. Available at: <http://www.mma.ru/articles/163841/>. (in Russian)
23. Nodel' M.R., Artem'ev D.V., Yakhno N.N. The efficacy of dopamine agonist mirapex in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 1999; 4 (6): 45–9. (in Russian)
24. Fedorova N.V., Miretskaya A.V. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2009; 109 (12): 91–2. (in Russian)
25. Barone P., Poewe W., Albrecht S., Debieuvre C., Massey D., Rascol O. et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 573–80.
26. Barone P., Scarzella L., Antonini A., Antonini A., Morgante L., Bracco F. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinsons disease. *J. Neurol.* 2005; 4: 1–7.
27. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., Stocchi F., Hershey B.P. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release. Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease on behalf of the EASE-PD Adjunct Study Investigators. *Neurology.* 2008; 68 (14): 1108–15.
28. Nodel' M.R. Neuro-psychiatric symptoms in Parkinsons disease and their therapy by the inhibitor MAO-B rasagiline. *Nevrologiya. Neyropsikhiatriya. Psikhosomatika.* 2011; (3): 24–8. (in Russian)
29. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch. Neurol.* 2005; 62 (2): 241–8.
30. Seppi K., Weintraub D., Coelho M., Perez-Lloret S., Fox S.H., Katzenschlager R. et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatment for the non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Dis.* 2011; 26 (3): 42–56.
31. Nodel' M.R. The impact of therapy of dopamine agonist pramipexole on the night symptoms in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2010; 110 (3): 42–7. (in Russian)
32. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V. Sleep disorders in patients with dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012; 112 (12): 26–30. (in Russian)
33. Nodel' M.R. Fatigue in Parkinsons disease and their therapy by the dopamine agonist pramipexole. *Nodel' M.R. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011; 111 (4): 22–6. (in Russian)
34. Golubev V.L., Kamakinova A.B. Nonpharmacological therapy in complex rehabilitation treatment in patients with. *Nevrologiya. Neyropsikhiatriya. Psikhosomatika.* 2014; (4): 4–10. (in Russian)
35. Keus S.H., Munneke M., Nijkrake M.J., Kwakkel G., Bloem B.R. Physical therapy in Parkinsons Disease: evolution and future challenges. *Mov. Dis.* 2009; 24: 1–14.
36. Rascol O. Physical exercise in Parkinson disease: moving toward robust evidence? *Mov. Dis.* 2013; 28 (9): 1173–8.
37. Corcos D.M., Robichaud J.A., David F.J., Leurgans S.E., Vaillancourt D.E., Poon C. et al. A two years randomized controlled trial of progressive resistance exercise for the Parkinson's disease. *Mov. Dis.* 2013; 28 (3): 1230–40.