

Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепам

И.В. ЛИТВИНЕНКО^{1*}, И.В. КРАСАКОВ², О.В. ТИХОМИРОВА²

¹Кафедра и клиника нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; ²Центр экстрапирамидных заболеваний Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

Sleep disorders in Parkinson's disease without dementia: a comparative randomized controlled study of melatonin and clonazepam

I.V. LITVINENKO, I.V. KRASAKOV, O.V. TIKHOMIROVA

¹Kirov Military Medical Academy; ²Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg

Обследовали 38 больных болезнью Паркинсона (БП) без деменции, 15 мужчин и 23 женщины в возрасте 67,3±4,8 года с жалобами на нарушения сна. Качество сна оценивалось с помощью опросников: шкалы оценки качества сна при БП (PDSS); шкалы дневной сонливости Эпворса (ESS), а также полисомнографического исследования (ПСГ) с оценкой эффективности сна (TST/TIB×100%, где TIB — время в кровати; TST — общее время сна); латентности наступления сна (LS); латентности REM-фазы сна (LREM); периодических движений конечностями (PLM) (общее количество и индекс сна). Всем пациентам было проведено также обследование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста 5 слов, теста называния цифр в прямом и обратном порядке, шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе больных (20 человек) дополнительно к предшествующей дофаминергической терапии был назначен мелатонин в дозе 3 мг за 30 мин до сна в течение 6 нед; во 2-й группе (18 человек) назначали клоназепам в дозе до 2 мг на ночь (с постепенной титрацией дозы в течение 4 нед начиная с 0,5 мг). После терапии в обеих группах пациентов отмечалось улучшение качества сна: PDSS при лечении мелатонином — до терапии 89,9±8,9, после — 129,5±9,4 ($p=0,0001$), PDSS при лечении клоназепамом — до терапии 91,0±8,7, после — 110,1±12,4 ($p=0,03$). У пациентов, получавших клоназепам, отмечалось увеличение дневной сонливости: ESS при лечении клоназепамом — до терапии 3,8±1,2, после — 7,3±2,2 ($p=0,0002$); ESS при лечении мелатонином — до терапии 4,1±1,4, после — 4,7±1,4 ($p=0,06$). Пациенты, получавшие мелатонин, имели лучшие показатели по шкалам MMSE ($p=0,00009$), тесту 5 слов ($p=0,009$), шкале HAM-D ($p=0,00009$) по сравнению с группой клоназепам к концу исследования. По сравнению с началом исследования на фоне терапии мелатонином отмечалось статистически значимое улучшение показателей ПСГ: LS ($p=0,004$), TST/TIB ($p=0,001$), при этом в группе клоназепам улучшений не наблюдалось. Также у пациентов из группы мелатонина отмечалось увеличение числа эпох REM-сна ($p=0,00009$). Сделан вывод о высокой терапевтической эффективности мелатонина в лечении нарушений сна при неосложненной деменцией БП.

Ключевые слова: нарушения сна, болезнь Паркинсона, мелатонин, клоназепам.

We studied 38 patients with Parkinson's disease (PD) without dementia (mean age, 67.3±4.8 years; 15 males, 23 females) with complaints on sleep disorders. Quality of sleep was assessed with the Parkinson's disease sleep scale (PDSS) and the Epworth Sleepiness Scale (ESS) as well as with overnight polysomnographic (PSG) study at baseline and at the end of the trial. The effectiveness of sleep was estimated as TST/TIB ×100% (TIB — habitual time in bed, TST – habitual total sleeping time). REM latency (LREM), periodic limb movements (PLM) (total number and sleep index) were measured as well. All patients underwent neuropsychological testing using MMSE, five-word test, digit span and the Hamilton scale (HAM-D). Patients were allocated to 2 groups. Group 1 ($n=20$) received melatonin in addition to the previous dopaminergic treatment in dose 3 mg 30 minutes before bedtime for 6 weeks, group 2 ($n=18$) received clonazepam 2 mg at night (with gradual titration over 4 weeks from 0,5 mg). Compared to baseline, melatonin and clonazepam reduced sleep disorders in patients: PDSS scores from 89.9±8.9 to 129.5±9.4 ($p=0.0001$) and from 91.0±8.7 to 110.1±12.4 scores ($p=0.03$), respectively. However, the daytime sleepiness (ESS) was significantly increased (from 3.8±1.2 to 7.3±2.2 scores; $p=0.0002$) in the clonazepam group. In the melatonin group, ESS scores were 4.1±1.4 before treatment and 4.7±1.4 after treatment ($p=0.06$). Patients treated with melatonin had better scores on the MMSE ($p=0.00009$), five-word test ($p=0.009$), Hamilton scale ($p=0.00009$) at the end of the study period as compared with the clonazepam group. Changes in total point scores on the PSG at the end of week 6, as compared with the beginning of the trial, were in favor of the group treated with melatonin, with significant changes in the LS ($p=0.004$), total sleep time/time in bed (TST/TIB) ($p=0,001$) sections. The number of REM sleep epochs remained lower in patients treated with clonazepam ($p=0.0001$). The data suggest high treatment efficacy of melatonin in the treatment of sleep disorders in Parkinson's disease without dementia.

Key words: sleep disorders, Parkinson's disease, melatonin, clonazepam.

Введение

В последнее время при совершенствовании противопаркинсонической терапии исследователи все больше внимания уделяют немоторным проявлениям болезни Паркинсона (БП). Активно обсуждается предикторная ценность этих симптомов в развитии нейродегенеративного процесса и ранней диагностики БП еще на премоторной стадии болезни, когда значительное место занимают нарушения сна [1].

Нарушения сна обнаруживаются у 80–90% пациентов с БП и могут задолго предшествовать манифестации двигательной фазы болезни [17]. Данные нарушения затрагивают весь цикл сон—бодрствование. Они могут быть представлены фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью (ПДС), нарушением поведения в фазу быстрого сна (ФБС), парасомниями и др. Фрагментация сна встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания по шкале Хена и Яра, продолжительности болезни, выраженности двигательных расстройств и наличия депрессии [10].

Одним из препаратов для лечения нарушений сна является мелатонин. В 2005 г. был проведен метаанализ исследований, посвященных влиянию мелатонина на нарушения сна [8]. Было проанализировано 17 англоязычных работ, выполненных с 1989 по 2003 г., включавших 284 пациентов. Критериями оценки терапевтического потенциала мелатонина являлись скорость (латентность) наступления сна (sleep onset latency — LS), общее время сна (total sleep time — TST) и эффективность сна (отношение TST к TIB, где TIB — время, проведенное больными в постели — time in bed). Полученные результаты показали, что при применении мелатонина значительно снижается LS до 4 мин (95% доверительный интервал — ДИ — 2,5–5,4 мин), повышается эффективность сна на 2,2% (95% ДИ 0,2–4,2%) и увеличивается TST на 12,8 мин (95% ДИ 2,9–22,8%). Перечисленные показатели были оценены и у здоровых людей: было отмечено снижение LS до 3,9 мин (95% ДИ 2,5–5,4 мин), повышение эффективности сна на 3,1% (95% ДИ 0,7–5,5%), увеличение TST на 13,7 мин (95% ДИ 3,1–24,3 мин).

Особый интерес среди всех видов расстройств сна при БП привлекает нарушение поведения, связанное с ФБС. В норме при полисомнографическом исследовании эта фаза характеризуется быстрыми движениями глаз (БДГ), очень низкой амплитудой при электромиографии (ЭМГ), «пилообразным» θ -ритмом, сочетающимся с нерегулярной биоэлектрической активностью на ЭЭГ. Нарушение поведения в ФБС чаще встречается у мужчин в возрасте 50–65 лет. Проявлениями данной патологии являются: вокализация, крик, ругань во сне; двигательная активность, варьирующая от отдельных толчков до сложных движений с травматизацией пациента или сиделки; содержание сновидения часто представлено преследованием или нападением животных или людей, и поведение больного отражает переживаемое сновидение. Они являются важным предиктором развития нейродегенеративного заболевания, обнаруживаясь у 38–65% обследованных в течение 10–29 лет до манифестации нейродегенеративного заболевания. Чаще всего это БП, деменция с тельцами Леви и мультисистемная атрофия [18, 20]. Сказанное определяет важность выявления перечисленных нарушений, поис-

ка и назначения препаратов, восстанавливающих поведение в период ФБС.

Комиссия Американской академии медицины сна в 2010 г. изучила все доступные публикации, посвященные нарушению поведения в ФБС при разных формах патологии [7], и ею не было обнаружено каких-либо медицинских рекомендаций по терапии соответствующих нарушений. По результатам изученной литературы было предложено несколько препаратов для лечения нарушения поведения в ФБС. Препаратом первого выбора был признан клоназепам, второго — мелатонин. Однако известно, что клоназепам следует с большой осторожностью назначать пациентам с когнитивными расстройствами, нарушением ходьбы [21] и при синдроме обструктивного сонного апноэ [22]. Кроме того, при терапии клоназепамом отмечено развитие повышенной дневной сонливости [21]. Поэтому подбор дозы клоназепама должен быть постепенным. В 2010 г. было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование эффективности терапии нарушения поведения в ФБС с помощью мелатонина [15]. Диагноз нарушения поведения в ФБС ставился на основе результатов полисомнографического исследования (ПСГ), которое проводилось в начале исследования и затем еще 2 раза. Мелатонин назначался в дозе 3 мг 1 раз в день в течение 4 нед и затем больных переводили на плацебо. По сравнению с результатами исходного ПСГ-исследования после терапии мелатонином происходило снижение числа эпизодов ФБС без атонии (39% против 27%; $p=0,024$).

Упомянутые выше исследования проводились в основном у пациентов с жалобами на нарушения сна без наличия когнитивного дефицита. Но известно, что при БП нарушения поведения в ФБС и повышенная дневная сонливость коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений и галлюцинациями [2], что может быть обусловлено их общим патогенетическим механизмом, а именно — нарушением функции холинергической системы мозга. Ранее нами [2–4, 13, 14] сообщалось об эффективном способе коррекции данных нарушений с помощью ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Аналогичные результаты при терапии мемантином были получены также V. Larsson и соавт. [16].

Цель настоящего исследования — изучение влияния мелатонина на нарушения сна у больных БП без деменции, а также сравнение эффективности улучшения сна с помощью мелатонина и клоназепама.

Материал и методы

Было проведено открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование. Оно проводилось на базе кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также Центра экстрапирамидных заболеваний и лаборатории нарушений сна Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова в Санкт-Петербурге.

В исследование были включены 38 пациентов, 23 женщины и 15 мужчин в возрасте $67,3 \pm 4,8$ года с длительностью БП в среднем $4,1 \pm 1,2$ года. Более подробные сведения о больных приведены в **табл. 1**.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: соответствие диагноза БП критериям Британского банка мозга [11]; I–III стадии заболевания по

шкале Хена и Яра; отсутствие выраженных когнитивных нарушений; жалобы на нарушения сна; способность пациента выполнять нейропсихологические тесты. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: общий балл по шкале MMSE менее 26; наличие серьезных сопутствующих заболеваний (неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая сердечно-сосудистая патология, неконтролируемый сахарный диабет, серьезная дисфункция почек или печени, щитовидной железы и др.); прием гипнотиков, холинолитиков, ингибиторов холинэстеразы, ноотропов; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес; наличие выраженной депрессии (>18 баллов по шкале Гамильтона), наличие делирия и нейровизуализационных признаков очагового сосудистого поражения мозга в стратегически важных зонах (таламус, гиппокамп, двусторонние лакуны в бледном шаре), других признаков органических поражений мозга; известная повышенная чувствительность к препарату.

У всех пациентов, включенных в исследование, была проведена коррекция ранее назначенной дофаминергической терапии для исключения нарушений сна, связанных с флюктуациями и наличием ночных акинезий off-периода.

Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: в 1-й группе пациентов (20 человек) дополнительно к предшествующей дофаминергической терапии был назначен мелатонин в дозе 3 мг за 30 мин до сна в течение 6 нед; 2-й группе больных (18 человек) был назначен клоназепам в дозе до 2 мг на ночь (с постепенной титрацией дозы в течение 4 нед начиная с 0,5 мг).

При оценке состояния больных до и после проведенной терапии использовались следующие шкалы: шкала краткого исследования психического статуса (MMSE); шкала Гамильтона (HAM-D); шкала оценки качества сна при БП (Parkinson's disease sleep scale — PDSS) [9]; шкала

дневной сонливости Эпворса (Epworth Sleepiness Scale — ESS) [12]; тест 5 слов; тест называния цифр в прямом и обратном порядке.

Всем больным до и после лечения проводилось комплексное ПСГ-исследование на полисомнографе «Nicolet One» (США) с оценкой эффективности сна (TST/TIB×100%); LS; латентности REM фазы сна (LREM); периодических движений конечностями (PLM) — общего количества и индекса (количество/1 ч сна).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 8.0. Для оценки достоверных различий между группами при повторных осмотрах пациентов в процессе исследования и по сравнению с исходным уровнем применяли дисперсионный анализ повторных измерений с использованием непараметрического рангового критерия парных сравнений Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного тестирования до начала терапии 1-я и 2-я группы пациентов по когнитивным функциям и характеру нарушений сна были сопоставимы (табл. 2).

Основными жалобами пациентов на нарушения сна являлись: трудность засыпания, трудность поддержания сна, ранние пробуждения, плохое самочувствие в утренние часы. При этом пациенты не предъявляли жалоб на снижение памяти, концентрации внимания и дневную сонливость.

При проведении ПСГ до начала терапии у всех больных в той или иной степени выявлялись следующие отклонения: общая продолжительность сна и его эффективность были снижены за счет увеличения времени бодрствования внутри сна; структура и качество сна были на-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (мелатонин)	2-я группа (клоназепам)
Число больных	20 (12 женщин, 8 мужчин)	18 (11 женщин, 7 мужчин)
Возраст, годы	67,7±4,7	66,9±4,9
Стадия по Хену и Яру	2,7±0,5	2,8±0,4
Длительность заболевания, годы	4,2±1,3	4,1±1,2
Доза леводопы, мг в сутки	465,3±93,9	473,3±98,1

Таблица 2. Характеристика показателей когнитивных функций и нарушений сна до начала терапии ($m\pm sd$)

Показатель, баллы	1-я группа	2-я группа
MMSE	29,1±0,6	29,2±0,5
Тест 5 слов	9,0±0,8	9,2±0,8
Шкала PDSS	89,9±8,9	91,0±8,7
Шкала ESS	4,1±1,4	3,8±1,2
Шкала HAM-D	6,0±2,2	6,1±2,3

Таблица 3. Характеристика полисомнографических показателей до начала терапии ($m\pm sd$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
TST/TIB	63,2±9,2	62,7±9,5
LS, мин	16,9±7,6	16,0±7,6
PLM	8,7±4,7	8,5±4,8
REM, %	13,1±4,7	13,4±4,9

рушены с дефицитом быстрого и глубокого δ -сна; во время быстрого сна отмечалось недостаточное снижение мышечного тонуса; количество периодических движений конечностями на протяжении всей ночи было увеличено (табл. 3).

При проведении статистического исследования значимой разницы показателей когнитивных функций и показателей ПСГ-исследования у группы пациентов, отобранных для терапии мелатонином, и группы для терапии клоназепамом выявлено не было ($p>0,05$).

Через 6 нед пациенты, лечившиеся мелатонином, отмечали выраженные улучшения качества сна в виде снижения времени, необходимого для засыпания, увеличения продолжительности сна, снижения количества пробуждений. Пациенты, лечившиеся клоназепамом, также отмечали сходную положительную динамику нарушений ночного сна, однако они предъявляли жалобы на развившуюся в результате терапии повышенную дневную сонливость, снижение концентрации внимания и настроения (табл. 4).

Из приведенных выше данных видно, что при сравнении показателей когнитивных функций, нарушений сна и настроения на фоне терапии мелатонином и клоназепамом было выявлено статистически значимое снижение показателей MMSE, теста 5 слов у пациентов, получавших клоназепам. Также у данной группы было отмечено статистически значимое повышение дневной сонливости (по шкале ESS) и депрессии (по шкале HAM-D) по сравнению с группой, леченной мелатонином.

При повторном полисомнографическом исследовании (табл. 5) в 1-й группе больных отмечалась положительная динамика в виде улучшения качества сна: увеличение TST и снижение времени бодрствования в период ночного сна. Также произошло восстановление структуры сна, ставшей близкой по своим характеристикам к норме: увеличение процентного содержания быстрого (REM) и глубокого δ -сна. При этом во время быстрого сна

отмечалось снижение мышечного тонуса по сравнению с исходными показателями и уменьшение количества периодических движений конечностями.

В группе больных, леченных клоназепамом, также отмечалось улучшение качества сна за счет увеличения продолжительности и снижения времени бодрствования внутри сна, однако остальные характеристики кардинально отличались от таковых при физиологичном сне. Не отмечалось восстановления REM-фазы сна, большую часть полисомнограммы в процентном соотношении занимал глубокий сон. Зафиксировано избыточное снижение мышечного тонуса, что привело к уменьшению изменений положения тела в кровати. Также у 2 пациентов были отмечены эпизоды ночного апноэ, отсутствующие при первичном обследовании.

При сравнении показателей ПСГ-исследования на фоне терапии двумя препаратами было выявлено статистически значимое сокращение REM-фазы сна у пациентов, получавших клоназепам, в то время как при терапии мелатонином длительность этой фазы увеличивалась по сравнению с исходными значениями. При этом статистических различий влияния мелатонина и клоназепама на периодические движения конечностями выявлено не было.

Таким образом, проведенное исследование показало одинаковую способность мелатонина и клоназепама корригировать нарушение сна у пациентов с неосложненной когнитивными нарушениями БП. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении сна у пациентов, принимающих мелатонин, на основе как субъективных данных (шкала PDSS), так и подтвержденных ПСГ-показателями (улучшение качества сна TST/TIB, снижение длительности засыпания LS, снижение индекса PLM).

Действие мелатонина отличалось от клоназепама меньшим количеством побочных эффектов. Так, под влиянием клоназепама имело место достоверное усиление дневной сонливости (по шкале Эпворса), снижение кон-

Таблица 4. Динамика изменений показателей когнитивных функций, нарушений сна и настроения в 1-й и 2-й группах больных в связи с терапией ($m \pm sd$)

Показатель, баллы	1-я группа		2-я группа	
	до терапии	после проведенной терапии	до терапии	после проведенной терапии
MMSE	29,1±0,6	29,3±0,5	29,2±0,5	28,7±0,7*
Тест 5 слов	9±0,8	9,8±0,4*	9,2±0,8	9,1±0,9
Шкала PDSS	89,9±8,9	129,5±9,4*	91,0±8,7	110,1±12,4*
Шкала ESS	4,1±1,4	4,7±1,4	3,8±1,2	8,4±1,7*
Шкала HAM-D	6±2,2	3,1±0,9*	6,1±2,3	9,2±1,8

Примечание. * — достоверность различий $p<0,05$.

Таблица 5. Динамика изменений показателей полисомнографического исследования в 1-й и 2-й группах больных в связи с терапией ($m \pm sd$)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до терапии	после проведенной терапии	до терапии	после проведенной терапии
TST/TIB	63,2±9,2	80,9±6,4*	62,7±9,5	71,0±7,9*
LS, мин	16,9±7,6	5,3±2,6*	16,0±7,6	8,1±3,2*
PLM	8,7±4,7	3,7±1,9*	8,5±4,8	4,6±2,9*
REM, %	13,1±4,7	21,8±6,2*	13,4±4,9	9,3±2,5*

Примечание. * — достоверность различий $p<0,05$.

центрации внимания (по результатам теста 5 слов) и снижение настроения (НАМ-D).

Следует подчеркнуть значимое увеличение процентного содержания ФБС у пациентов, лечившихся мелатонином, что, как указывалось выше, имеет значение в патогенезе БП. Напомним, что патология поведения в ФБС является важным предиктором развития когнитивных нарушений у пациентов с БП.

Несомненным преимуществом назначения мелатонина является возможность приобретения препарата без рецепта.

В настоящее время накоплены убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что мелатонин обладает нейропротективными свойствами. Так, эффективность мелатонина показана на МФТП-модели развития БП — за счет регуляции индуцированной синта-

зы NO (iNOS), манеб- и паракват-индуцированном паркинсонизме — за счет модуляции оксидантного стресса и апоптоза. Также доказано, что он ингибирует α -синуклеин-индуцированную цитотоксичность и препятствует олигомеризации и образованию агрегатов синуклеина в нейронах — ключевому патологическому молекулярному процессу при этом заболевании [5]. Все это является также немаловажным аргументом в пользу назначения мелатонина при БП [6, 19, 23].

Данные предшествующих клинических исследований, а также результаты настоящей работы позволяют рекомендовать мелатонин для терапии первичных расстройств сна (фрагментации и нарушений поведения в фазу быстрого сна) у пациентов с БП уже на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Датиева В.К., Левин О.С. Новое в диагностике и лечении болезни Паркинсона: анализ результатов XIX Всемирного конгресса по болезни Паркинсона и смежным расстройствам (Шанхай, Китай). Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2012; 1.
2. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиатр 2011; 111: 9: 37—42.
3. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма. Методические рекомендации. СПб 2012.
4. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Перстнев С.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона и способы их коррекции. Докт.ру 2012; 5: 73: 29—34.
5. Литвиненко И.В., Красаков И.В. Терапевтический потенциал мелатонина при болезни Паркинсона: от нормализации циркадианных ритмов к нейропротекции. Consilium Medicum (Приложение №1) 2012. Неврология.
6. Acuña-Castroviejo D. et al. Melatonin is protective against MPTP-induced striatal and hippocampal lesions. Life Sci 1997; 60: 2: 23—29.
7. Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K., Auerbach S.H., Casey K.R., Chowdhuri S., Karippot A., Ramar K., Kristo D.A., Morgenthaler T.I. Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). J Clinical Sleep Medicine 2010; 6: 1.
8. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J., Norrie G., Zhdanova I., Ben-Shushan A., Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev 2005; 9: 1: 41—50.
9. Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A., Whately-Smith C., Bridgman K., Mathew R., Pezzela F.R., Forbes A., Högl B., Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 6: 629—635.
10. Gjerstad M.D., Wentzel-Larsen T., Aarsland D., Larsen J.P. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. J Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2007; 78: 5: 476—479.
11. Hughes A.J., Ben-Shlomo Y., Daniel S.E., Lees A.J. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. Neurology 1992; 42: 6: 1142—1146.
12. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14: 6: 540—545.
13. Krasakov I.V. The treatment of REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. European Journal of Neurology, Abstracts of the 15th congress of the European Federations of Neurological Societies 2008; 18: Suppl 2: 335.
14. Krasakov I.V., Litvinenko I.V., Tichomirova O.V. The role of the central cholinergic neurotransmitter system in sleep disorders in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders 18: Suppl 2: 118.
15. Kunz D., Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. J Sleep Res 2010; 19: 4: 591—596.
16. Larsson V., Aarsland D., Ballard C., Minthon L., Londo E. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2010; 25: 10: 1030—1038.
17. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2008; 15: Suppl 1: 14—20.
18. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology 2009; 72: 15: 1296—1300.
19. Saravanan K.S., Sindhu K.M., Mohanakumar K.P. Melatonin protects against rotenone-induced oxidative stress in a hemiparkinsonian rat model. J Pineal Res 2007; 42: 3: 247—253.
20. Schenck C.H., Bundlie S.R., Mahowald M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Neurology 1996; 46: 388—393.
21. Schenck C.H., Mahowald M.W. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. Am J Med 1996; 100: 333—337.
22. Schuld A., Kraus T., Haack M., Hinze-Selch D., Pollmächer T. Obstructive sleep apnea syndrome induced by clonazepam in a narcoleptic patient with REM-sleep-behavior disorder. J Sleep Res 1999; 8: 4: 321—322.
23. Thomas B., Mohanakumar K. Melatonin protects against oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the mouse nigrostriatum. J Pineal Res 2004; 36: 1: 25—32.