

Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона

Д.м.н., проф. И.В. ЛИТВИНЕНКО^{1*}, врач И.В. КРАСАКОВ¹, д.м.н. О.В. ТИХОМИРОВА²

Sleep disorders in patients with dementia in Parkinson's disease

I.V. LITVINENKO, I.V. KRASAKOV, O.V. TIHOMIROVA

¹Кафедра и клиника нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; ²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

Частыми осложнениями болезни Паркинсона (БП) являются деменция и психотические нарушения, которые встречаются в 40—70% случаев. Данным осложнениям зачастую сопутствуют нарушения сна, которые также являются немоторными проявлениями БП. Целями данного исследования являлись оценка связи выраженности дневной сонливости и нарушения поведения в фазу быстрого сна с выраженностью когнитивных нарушений и галлюцинаций; сравнение способов оценки нарушений сна при болезни Паркинсона с помощью опросников и полисомнографического исследования; оценка влияния терапии галантамином на нарушения сна. С помощью ряда шкал (MMSE, FAB, ESS, PDSS), а также полисомнографического исследования был оценен сон и когнитивные функции у 26 больных БП с деменцией до и после терапии галантамином. Полученные результаты отражают достоверную отрицательную корреляционную связь выраженности нарушений сна (повышенной дневной сонливости и нарушения поведения в фазу быстрого сна) с галлюцинациями и когнитивными нарушениями. В результате терапии галантамином отмечено достоверное улучшение качества ночного сна (восстановление структуры, снижение фрагментации), снижение выраженности нарушений поведения в фазу быстрого сна и снижение дневной сонливости наряду со снижением когнитивных нарушений и галлюцинаций.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, деменция, нарушения сна, когнитивные нарушения, галлюцинации, галантамин.

Dementia and psychotic disorders are frequent complications of Parkinson's disease (PD). They occurred in 40—60% of the cases. These complications are often accompanied by sleep disorders which also are non-motor presentations of PD. The objectives of the present study were 1) the assessment of correlations of daily sleepiness and behavioral disturbances during the fast sleep phase (REM-phase) with cognitive impairment and hallucinations; 2) the comparison of evaluation of sleep disorders in PD with questionnaires or polysomnographic study; 3) the assessment of the effect of galantamine on sleep disorders. Using a battery of scales (MMSE, FAB, ESS, PDSS) and polysomnographic study, we evaluated a state of sleep and cognitive functions in 26 PD patients with dementia before and after treatment with galantamine. The results obtained demonstrated the significant negative correlations of the severity of sleep disorders (excessive day sleepiness and disturbances of behavior in REM-phase) with hallucinations and cognitive disorders. Galantamine improved the quality of night sleep (the restoration of structure, decrease of fragmentation), decreased the severity of behavior disorders during REM-phase and day sleepiness along with changes in the intensity of cognitive disturbances and hallucinations.

Key words: Parkinson's disease, dementia, sleep disorders, cognitive disturbances, galantamine.

Классическими признаками болезни Паркинсона (БП) являются двигательные нарушения, такие как гипокинезия, ригидность, тремор, постуральные нарушения. Однако в последнее время все более отчетливо осознается, что клиническая картина БП не ограничивается только двигательными расстройствами. Успехи симптоматической противопаркинсонической терапии, увеличение продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием делают очевидным для врачей тот факт, что по мере прогрессирования БП все более явственными становятся так называемые немоторные симптомы. К ним относятся когнитивные нарушения, нарушения сна, психические расстройства (галлюцинации, депрессия), утомляемость и целый ряд других.

Деменция при БП встречается у 40—70% больных. В ее формировании имеют значение повреждение дофаминергических нейронов медиальной части черной субстанции и дофаминергических нейронов вентральной части покрывки среднего мозга, формирующих мезокортикальный путь, норадренергических нейронов в голубом

пятне и прогрессирующая гибель холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта и коре головного мозга. В патогенез гибели холинергических и других популяций нейронов вовлечены эксайтотоксические механизмы, связанные с хронической тонической стимуляцией NMDA глутаматных рецепторов и последующим развитием вторичной гиподисфункции глутаматергической нейромедиаторной системы. Поэтому взаимоотношения глутаматергической и холинергической систем представляют особый интерес для исследователей [2].

Нарушения сна обнаруживаются у 80—90% пациентов с БП. Они затрагивают весь цикл «сон—бодрствование» [18] и могут быть представлены фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью, нарушением поведения в фазу быстрого сна (REM). Инсомния при БП встречается в 60—98% [14] случаев и представлена нарушениями структуры и фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). Фрагментация сна при БП встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания по шкале Хена и Яра [34]. Причинами вторичной ин-

сомни могут быть ночная скованность, тремор, дискинезия, синдром беспокойных ног. В этих случаях необходима коррекция дофаминергической терапии. Гиперсомния представлена повышенной дневной сонливостью, которая встречается у 15–50% пациентов с БП [21]. У некоторых больных развиваются приступы внезапных засыпаний, подобных нарколепсии (быстрое засыпание в дневное время и наступление быстрой фазы сна) [10]. Существуют единичные данные о связи дневной сонливости с выраженностью когнитивных нарушений и галлюцинаций при БП [15, 51].

Патогенез повышенной дневной сонливости при БП до конца не изучен. Рассматривается вопрос о нарушении цикличности уровня ацетилхолина как одного из возможных механизмов развития данного расстройства. В обеспечении цикличности сон—бодрствование участвуют несколько групп нейронов, расположенных в стволе мозга. Во время бодрствования доминантна аминергическая система (норадреналин и серотонин), однако гистаминергическая и холинергические системы также находятся в активном состоянии. Уровень ацетилхолина в мозге подвержен циркадианным колебаниям. При максимальных концентрациях в период пробуждения и бодрствования, он существенно снижается в период медленного сна. Эксперименты на животных показали, что пик высвобождения ацетилхолина из первичных соматосенсорных корковых полей коррелирует с максимальными уровнями поведенческой активности [16]. Эксперименты на кошках также продемонстрировали, что в коре и гиппокампе продукция ацетилхолина увеличивается во время бодрствования и быстрого сна по сравнению с медленным. Можно предположить, что у больных БП, осложненной дневной сонливостью, происходит снижение концентрации ацетилхолина.

Особый интерес среди всех видов расстройств сна при БП привлекают нарушения, связанные с REM-фазой, в частности парасомния, которая впервые была описана у кошек [31]. Позже, в 1986 г., С. Schenck и соавт. [37] описали данный синдром у человека.

Нейрофармакология нарушений сна в REM-фазе была изучена в основном при исследовании на животных. Обобщив результаты проведенных исследований, В. Воеве и соавт. [12] предположили, что существует 2 группы нейронов, ответственных за контроль REM-фазы у человека: генерирующие эту фазу (REM—on) и блокирующие ее (REM—off). К REM-on нейронам относятся в том числе холинергические педункулопонтинные и латеродорсальные ядра покрышки, снижение активности которых может приводить к нарушению генерации REM-фазы. Это предположение подтверждается работой R. Albin и соавт. [5], в которой они с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) обнаружили снижение активности педункулопонтинных ядер у больных с нарушением поведения в этой фазе.

Долгое время рассматриваемые нарушения сна диагностировались только на основании клинических проявлений, но в 2005 г. Американская академия медицины сна рекомендовала для их выявления применение полисомнографического исследования. Критериями диагностики данного нарушения по Международной классификации расстройств сна (ICSD-2) [6] являются: 1) наличие REM-фазы без атонии, определяемое как длительное или периодическое повышение тонуса, регистрируемое на ЭМГ-

отведениях с подбородка, или повышение фазической мышечной активности на ЭМГ-отведениях с ног; 2) наличие хотя бы одного из нижеперечисленных признаков: а) поведение, которое привело или могло бы привести к травматизму во время сна в анамнезе; б) нарушение REM-фазы, зафиксированное при помощи полисомнографии; 3) отсутствие эпилептиформной активности по данным ЭЭГ; 4) данные нарушения не могут быть объяснены неврологическим или соматическим заболеванием, психическим расстройством, приемом лекарственных препаратов.

Нарушения сна в REM-фазе чаще встречаются у мужчин в возрасте 50–65 лет и проявляются вокализацией, криками и руганью во сне; двигательная активность при этом варьирует от отдельных толчков до сложных движений; содержание сновидения часто представлено преследованием или нападением животных или людей, чему соответствует и поведение больного [17]. Такие нарушения имеют тенденцию к проявлению в последнюю половину периода сна.

Принято подразделять нарушения сна в REM-фазе по происхождению на идиопатические и вторичные, однако до конца не известно, существует ли на самом деле идиопатическая форма нарушения поведения или это криптогенный вариант данной патологии. Так, при аутопсии пациентов с предполагаемой идиопатической формой нарушения поведения в указанной фазе были обнаружены тельца Леви [5, 46]. Против идиопатической формы данного нарушения свидетельствует еще и тот факт, что у 38–65% обследованных с предположительным нарушением поведения в REM-фазе в течение 10–29 лет после манифестации развивается синуклеинопатия. Это чаще всего БП, деменция с тельцами Леви и мультисистемная атрофия [22, 35, 40, 42]. Такие нарушения могут быть связаны с приемом некоторых препаратов или их отменой. Существуют работы, в которых приводятся данные о развитии этого синдрома при приеме некоторых антидепрессантов (пароксетин, флуоксетин, имипрамин, венлафаксин, миртазапин) [33, 34, 39, 44].

На настоящий момент отсутствуют какие-либо четкие рекомендации по терапии нарушений сна при БП [9]. Для борьбы с дневной сонливостью предложено множество препаратов с различными механизмами действия. В связи с тем что вышеперечисленные нарушения сна могут встречаться одновременно у одного пациента, необходимо назначение препарата, способного комплексно бороться с данной патологией. Положительные результаты получены [1, 25, 48] при терапии дневной сонливости у пациентов с БП селективным ингибитором обратного захвата норадреналина атомоксетином. Также отмечена его эффективность в коррекции когнитивных нарушений у данной группы больных. Данные о влиянии атомоксетина на нарушение поведения в REM-фазе отсутствуют.

Одним из препаратов, предложенным для лечения нарушений сна и описанных выше поведенческих расстройств является клоназепам. Однако его следует с осторожностью назначать у пациентов с деменцией [41], нарушением ходьбы [33] и при синдроме обструктивного сонного апноэ (ОСА) [43]. Также при терапии клоназепамом отмечено развитие повышенной дневной сонливости [49]. Подбор дозы клоназепама должен быть постепенным и осторожным. Эффективность терапии клоназепамом была отмечена у пациентов с синуклеинопатией в не-

скольких работах [20, 33, 44]. Механизм действия клоназепама при нарушении поведения неизвестен. Клоназепам не влияет на патогенез нарушения поведения в REM-фазе [27], так как избирательно действует на физическую двигательную активность, регулируемую стволом головного мозга, при этом не затрагивая серотонин- и ацетилхолинергический механизмы развития атонии [24, 38]. Клинический эффект клоназепама может быть представлен в порядке снижения влияния на симптомы нарушения поведения: резкие движения, громкие вокализации → сложные неэнергичные движения → простые движения конечностью или телом → повышенная ЭМГ-активность во время REM-фазы.

Для лечения рассматриваемых нарушений был предложен также мелатонин, который выгодно отличается от клоназепама меньшим количеством побочных эффектов. Имеются работы, в которых сообщается об успешной терапии нарушений сна у пациентов с синуклеинопатией [11, 23], нарушениями памяти [7, 8, 23] и при ОСА [7, 8]. Среди дозозависимых побочных эффектов отмечены следующие: головная боль, утренняя сонливость и галлюцинации [11]. При полисомнографии на фоне лечения мелатонином отмечено снижение числа REM-периодов без атонии [23, 45] в отличие от клоназепама [24].

На основе данных, касающихся нарушений функций дофаминергической nigростриатной системы у больных с идиопатической формой, выявленных с помощью ПЭТ [5] и спектроскопии [17], были предприняты попытки терапии данной патологии агонистами D2—D3 дофаминовых рецепторов. Воздействие дофаминергических средств на структуру сна является дозозависимым (увеличение длительности фаз медленного и быстрого сна и, как следствие, развитие сонливости при терапии низкими дозами; сокращение продолжительности сна при приеме высоких доз препаратов) [4, 13]. Прием агонистов D2—D3 дофаминовых рецепторов может нарушать цикл сон—бодрствование и приводить к развитию инсомнии, усугублению фрагментации сна. Существует множество противоречивых сообщений о влиянии прамипексола на нарушения сна при БП. По результатам отечественных исследований [3, 4] на фоне терапии прамипексолом отмечено достоверное улучшение качества сна по самооценке пациентов с БП (уменьшение частоты нарушений засыпания, сокращение числа ночных пробуждений). При этом у больных отмечалась умеренная сонливость.

В последнее время особое внимание уделяется группе ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) при терапии нарушений сна у больных БП. Выше нами уже упоминалось о вовлечении ацетилхолина в регуляцию сна. Применение иАХЭ обосновано при гиперсомнии, так как их прием нормализует цикл сон—бодрствование. Действительно, существуют сообщения [32] о положительном влиянии иАХЭ на снижение выраженности нарколепсии. Получены данные [32] о снижении дневной сонливости при терапии иАХЭ донепезилом. Бесспорным является и тот факт, что нарушения сна в REM-фазе возникают при повреждении регулирующей холинергической системы [36]. Существует большое количество работ, в которых доказана эффективность в таких случаях иАХЭ — при деменции с тельцами Леви [19, 26, 29], болезни Альцгеймера [19, 26, 30]. Терапия нарушений сна при БП иАХЭ предпочтительнее в связи с полученными положительными

результатами по применению галантамина у больных БП, осложненной гиперсомнией и деменцией [2].

Цель данного исследования — оценка связи выраженности нарушения сна когнитивных расстройств и галлюцинаций при БП, уточнение диагностических возможностей шкал и опросников, а также полисомнографического исследования и оценка возможности терапии нарушений поведения в REM-фазе и повышенной дневной сонливости у больных БП с помощью галантамина.

Материал и методы

Исследование было выполнено на базе клиники и кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга, а также Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова.

В исследование были включены 26 пациентов (11 женщин и 15 мужчин), страдающих БП, осложненной деменцией в возрасте $66,6 \pm 7,8$ года с длительностью заболевания $5,1 \pm 1,2$ года.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: соответствие диагноза БП критериям Британского банка мозга; III стадия заболевания по шкале Хена и Яра; наличие деменции в соответствии с МКБ-10 и ее развитие спустя 2 года от начала БП; субъективные жалобы на нарушения сна; способность пациента выполнять нейропсихологические тесты; наличие лица, осуществляющего постоянный уход за пациентом. Критериями исключения пациентов из исследования являлось наличие значимых сердечно-сосудистых заболеваний (нарушения сердечного ритма), бронхообструктивных заболеваний, признаков печеночной и почечной патологии; прием холинолитиков, ингибиторов холинэстеразы, ноотропов; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес до исследования; наличие выраженной депрессии (>18 баллов по шкале Гамильтона), делирия и нейровизуализационных признаков очагового сосудистого поражения мозга в стратегически важных зонах (таламус, гиппокамп, двусторонние лакуны в бледном шаре), других органических поражений мозга.

Всем пациентам было проведено обследование с помощью следующих шкал: шкалы краткого исследования психического статуса (MMSE); батареи лобной дисфункции (FAB); шкалы оценки качества сна при БП (Parkinson's disease sleep scale — PDSS); шкалы дневной сонливости Эпворса (Epworth Sleepiness Scale — ESS).

Также 17 пациентам было проведено комплексное полисомнографическое исследование (ПСГ) с оценкой эффективности сна ($TST/TIB \times 100\%$), где TIB — время в кровати, TST — общее время сна; латентности наступления сна (LS); кроме того, исследовали REM-фазу сна на предмет наличия нарушения поведения.

Пациентам с выявленными нарушениями сна дополнительно к предшествующей терапии (леводопа в средней суточной дозе $520,5 \pm 250,5$ мг) назначали галантамин (реминил фирмы «Янссен Силаг») по схеме: первые 4 нед капсулы по 8 мг утром, далее 4 нед капсулы по 16 мг утром, в дальнейшем до 12-й недели капсулы по 24 мг утром. У 2 пациентов наращивание дозы препарата до 24 мг не производилось в связи с развитием побочных эффектов. Через 12 нед приема галантамина проводили повторное тестирование пациентов по шкалам. Больным, которым

Динамика изменений показателей выраженности когнитивных нарушений, нарушений сна и галлюцинаций на фоне приема галантамина ($M \pm SD$)

Показатель	До лечения	Конец 12-й недели терапии
MMSE, баллы	24,0±3,2	26,1±4,7**
FAB, баллы	11,1±4,4	14,4±3,5**
ESS, баллы	9,5±4,9	2,4±2,0*
PDSS, общий балл	76,4±18,5	99,8±13,4**
7-й пункт PDSS, баллы	6,5±2,9	8,8±1,3**
15-й пункт PDSS, баллы	4,5±3,3	8,7±1,2
TST/TIB, %	57,3±12,3	83,0±11,4**
LS, мин	9,7±5,1	19±1,4

Примечание. Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем при * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,005$.

проводилось ПСГ исследование до приема препарата, оно выполнялось повторно.

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 проведения исследования и по сравнению с исходным уровнем применяли дисперсионный анализ повторных измерений с использованием непараметрических критериев (критерий Спирмена, ранговый критерий парных сравнений Уилкоксона — W).

Результаты и обсуждение

Повышенная дневная сонливость была выявлена у 22 (84,5%) пациентов. Средние показатели по шкалам составили: ESS — 9,5±4,9 балла, 15-й пункт PDSS — 4,5±3,3 балла. Показатели когнитивных нарушений были следующие: MMSE — 24,0±3,2 балла, FAB — 11,1±4,4 балла. Эти больные предъявляли жалобы на галлюцинации (7-й пункт PDSS — 6,5±2,9 балла). Установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между ESS и FAB ($r = -0,44$; $p < 0,05$), ESS и 7-м пунктом PDSS ($r = -0,56$; $p < 0,05$). Результаты оценки дневной сонливости по шкалам соответствовали результатам оценки времени наступления сна, полученным при ПСГ: латентность наступления сна составила в среднем 9,7±5,1 мин с быстрым переходом во 2-ю фазу сна. Между показателями шкалы ESS и латентностью наступления сна выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,62$; $p < 0,05$). Качество ночного сна было снижено у всех пациентов: общая сумма баллов по шкале PDSS составила 76,4±18,5. У 16 из 17 пациентов (93%), которым было выполнено ПСГ исследование REM-фазы, выявлены нарушения структуры сна в виде его фрагментации; снижение качества сна в виде увеличения времени бодрствования в период сна, а следовательно, и снижение его эффективности: соотношение TST/TIB составило в среднем 57,3±12,3%, что соответствовало результатам, полученным по шкале PDSS. У 12 (80%) пациентов были выявлены нарушения сна в REM-фазе. Степень выраженности когнитивных нарушений у данной группы была достоверно выше: MMSE — 22,3±4,3 балла, FAB — 6,2±3,1 балла ($p < 0,05$).

Через 12 нед приема галантамина при повторном обследовании пациентов отмечалось достоверное снижение выраженности дневной сонливости (улучшение показателей по шкале ESS, $p = 0,0006$), снижение фрагментации

сна, улучшение качества сна (улучшение показателей по шкале PDSS, $p = 0,0007$), по эффективности сна TST/TIB ($p = 0,0007$). На фоне проводимой терапии нарушений поведения в REM-фазе не выявлено. Было отмечено также снижение выраженности галлюцинаций: 7-й пункт PDSS ($p = 0,001$) и когнитивных нарушений по шкале MMSE, $p = 0,001$) и шкале FAB ($p = 0,001$) (см. таблицу).

Нарушения сна в REM-фазе могут сочетаться с когнитивными нарушениями или предшествовать их развитию. M. Vendette и соавт. [47] опубликовали результаты работы, в которой из 34 больных БП без деменции (срок болезни в среднем составлял 5 лет) 18 пациентов с ПСГ подтверждением нарушений поведения в REM-фазе показали значительное снижение вербальной памяти, зрительно-пространственной и исполнительной функций по сравнению с 16 больными без таких нарушений. Позднее M. Marion и соавт. [28] в исследовании, включившем 65 пациентов с БП, осложненной и не осложненной деменцией, у больных с деменцией подтвердили наличие нарушений сна в REM-фазе в 77% случаев, в то время как у больных без деменции нарушение поведения встречалось только в 27% случаев. Кроме того, деменция развивалась у больных с нарушениями сна в REM-фазе в более раннем возрасте, чем у больных без данного нарушения.

Было выявлено, что степень выраженности нарушений сна коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций. Данный факт может объяснять общность патогенеза этих нарушений, связанную с вовлечением ацетилхолинергической системы мозга: нарушения сна проявляются на второй патоморфологической стадии, при которой могут возникать нарушения в ацетилхолинергических педункулопонтинных ядрах. Данные немоторные проявления могут являться предвестниками наступления третьей патогенетической стадии, которая проявляется двигательными нарушениями. На последующих стадиях развиваются когнитивные нарушения. Сказанное подтверждает предикторную ценность немоторных проявлений и необходимость их ранней диагностики.

Показатели нарушений сна, оцениваемые при помощи шкал PDSS и ESS соответствовали данным, полученным при ПСГ, что отражает высокую чувствительность этих шкал в диагностике нарушений сна при БП. Данные шкалы должны использоваться в рутинном обследовании больных БП в связи с высокой предикторной ценностью нарушений сна в развитии когнитивных расстройств и галлюцинаций.

На фоне применения галантамина наблюдалось значимое снижение выраженности дневной сонливости и на-

рушения поведения в REM-фазе, фрагментации сна и улучшение качества сна. Необходимость применения иАХЭ при нарушении сна в REM-фазе у больных БП также обусловлена высокой предикторной ценностью данных нарушений в последующем развитии деменции.

На поздних стадиях БП одним из факторов, снижающих качество жизни и приверженность к терапии пациен-

тов, является частый прием большого количества препаратов. Назначение галантамина одновременно решает несколько проблем: обеспечивает коррекцию когнитивных нарушений, нарушений сна и снижает выраженность, а в некоторых случаях и полностью устраняет галлюцинации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвиненко И.В., Сахаровская А.А., Леонова Е.В. Атомоксетин положительно влияет на внимание, ходьбу и дневную сонливость у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической неврологии». Ст-Петербург 2009; 32.
2. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Мозильная В.И., Емелин А.Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиатр 2010; 110: 12: 21—29.
3. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирепекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиатр 2008; 108: 5: 32—38.
4. Нодель М.Р. Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов мирепексом (прамипексол) на нарушения сна при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиатр 2010; 110: 3: 42—47.
5. Albin R.L., Koeppe R.A., Chervin R.D. et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000; 55: 1410—1412.
6. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine 2005.
7. Anderson K.N., Jamieson S., Graham A.J., Shneerson J.M. REM sleep behavior disorder treated with melatonin in a patient with Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 492—495.
8. Anderson K.N., Shneerson J.M. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 235—239.
9. Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K. et al. Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2010; 6: 1.
10. Baumann C. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness — a narcolepsy-like disorder? *J Neurol* 2005; 252: 2: 139—145.
11. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003; 4: 281—284.
12. Boeve B.F., Silber M.H., Saper C.B. et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130: 2770—2788.
13. Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464—474.
14. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007; 22: Suppl 17: 367—373.
15. Compta Y., Santamaria J., Ratti L. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain* 2009; 132: Pt 12: 3308—3317.
16. Day J., Damsma G., Fibiger H.C. Cholinergic activity in the rat hippocampus, cortex and striatum correlates with locomotor activity: an in vivo microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38: 723—729.
17. Eisensehr I., Linke R., Noachtar S. et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000; 123: 1155—1160.
18. Friedman J.H., Millman R.P. Sleep Disturbances and Parkinson's Disease. *CNS Spectr* 2008; 13: 3: Suppl 4: 12—17.
19. Grace J.B., Walker M.P., McKeith I. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1028—1033.
20. Hickey M.G., Demaerschalk B.M., Caselli R.J. et al. «Idiopathic» rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases. *Neurologist* 2007; 13: 2: 98—101.
21. Hobson D. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002; 287: 4: 455—463.
22. Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J. et al. Rapid-eye movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 572—577.
23. Kunz D., Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord* 1999; 14: 507—511.
24. Lapierre O., Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: Development of a scoring method. *Neurology* 1992; 42: 1371—1374.
25. Litvinenko I., Ognev D., Sakharovskaya A. Atomoxetine improves sleepiness, attention and gait in advanced Parkinson's disease. 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies: abstracts. Florence: European Journal of Neurology 2009; 16: Suppl 3: 2600.
26. Maclean L.E., Collins C.C., Byrne E.J. Dementia with Lewy bodies treated with rivastigmine: Effects on cognition, neuropsychiatric symptoms, and sleep. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 277—288.
27. Mahowald M.W., Schenck C.H. REM sleep parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 897—916.
28. Marion M.H., Qurashi M., Marshall G., Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol* 2008; 255: 2: 192—196.
29. Massironi G., Galluzzi S., Frisoni G.B. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2003; 15: 377—383.
30. Moraes W.A., Poyares D.R., Guilleminault C. et al. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: A double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006; 29: 199—205.
31. Morrison A.R., Mann G.L., Hendricks J.C. The relationship of excessive exploratory behavior in wakefulness to paradoxical sleep without atonia. *Sleep* 1981; 4: 247—257.
32. Niederhofer H. Donepezil in the treatment of narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2006; 15: 2: 1: 71—72.
33. Olson E.J., Boeve B.F., Silber M.H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123: 331—339.
34. Parish J.M. Violent dreaming and antidepressant drugs: or how paroxetine made me dream that I was fighting Saddam Hussein. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 529—531.
35. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 15: 1296—1300.
36. Rye D.B. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997; 20: 757—788.
37. Schenck C.H., Bundlie S.R., Ettinger M.G., Mahowald M.W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9: 293—308.
38. Schenck C.H., Mahowald M.W. A polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89,5% of 57 treated patients. *Clev Clin J Med* 1990; 57: Suppl: 9—23.
39. Schenck C.H., Mahowald M.W., Kim S.W. et al. Prominent eye movements during nrem sleep and rem sleep behavior disorder associated with fluox-

- etine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep* 1992; 15: 226—235.
40. *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.
 41. *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.
 42. *Schenck C.H., Bundlie S.R., Mahowald M.W.* REM Behavior Disorder (RBD): Delayed emergence of Parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum and maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep* 2003; 26: Abstract supplement: 316.
 43. *Schuld A., Kraus T., Haack M. et al.* Obstructive sleep apnea syndrome induced by clonazepam in a narcoleptic patient with REM-sleep-behavior disorder. *J Sleep Res* 1999; 8: 4: 321—322.
 44. *Schutte S., Doghramji K.* REM behavior disorder seen with Venlafaxine (Efexor). *Sleep Res* 1996; 25: 364.
 45. *Takeuchi N., Uchimura N., Hashizume Y. et al.* Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiat Clin Neurosci* 2001; 55: 267—269.
 46. *Uchiyama M., Isse K., Tanaka K. et al.* Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995; 45: 709—712.
 47. *Vendette M., Gagnon J.F., Décary A. et al.* REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007; 6: 69: 1843—1849.
 48. *Weintraub D., Mavandadi S., Mamikonyan E.* Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 3: 75: 5: 448—455.
 49. *Wing Y.K., Lam S.P., Li S.X. et al.* REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 12: 1415—1416.
 50. *Winkelman J.W., James L.* Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep* 2004; 27: 317—321.
 51. *Zahodne L., Fernandez H.* Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging* 2008; 25: 8: 665—682.