М.Р. Нодель

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

Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона и их коррекция ингибитором МАО-В разагилином (Азилект®)

Болезнь Паркинсона (БП) — мультисистемное нейродегенеративное заболевание с широким спектром не только двигательных, но и нервно-психических нарушений (НПН). Эффективность дофаминергической терапии при НПН нуждается в уточнении.

Цель исследования: оценка влияния терапии ингибитором МАО-В разагилином (Азилект®) на НПН у пациентов с развернутыми стадиями БП.

У 20 пациентов (длительность БП — $10,2 \pm 5,08$ года, стадия — $2,4 \pm 0,5$) с феноменом «изнашивания дозы» дополнительно к противопаркинсоническим препаратам назначали разагилин 1 мг/сут. Эффективность терапии оценивали через 6 и 24 нед лечения с помощью унифицированной шкалы оценки БП, шкалы оценки двигательных флюктуаций, опросника депрессии Бека, шкалы оценки утомляемости при БП, шкалы оценки сна при БП, шкалы сонливости Эворта, опросника качества жизни при БП PDQ-39.

Результаты исследования. Достигнуты уменьшение тяжести ночной, утренней гипокинезии, дневных периодов «выключения»; депрессии, инсомнии, повышенной утомляемости; улучшение показателей качества жизни. Положительный эффект терапии был стабильным в течение последующих 6 мес наблюдения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нервно-психические нарушения, депрессия, утомляемость, инсомния, разагилин.

Контакты: Марина Романовна Нодель nodell_m@yahoo.com

Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease and their correction with the MAO-B inhibitor rasagiline (Azilect®)

M.R. Nodel

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

Parkinson's disease (PD) is a multisystemic neurodegenerative disease with a broad spectrum of not only movement, but also neuropsychiatric disorders (NPD). The efficiency of dopamine therapy in correcting NPD needs to be clarified.

Objective: to evaluate the impact of therapy with the MAO-B inhibitor rasagiline (Azilect®) on NPD in patients with extended stages of PD.

Subjects and methods. Twenty PD (disease duration 10.2 ± 5.08 years; stage 2.4 ± 0.5) patients with the wearing-off phenomenon were given rasagiline 1 mg/day in addition to antiparkinsonian drugs. Following 6 and 24 weeks of therapy, its efficiency was evaluated using the unified PD rating scale, the motor fluctuation rating scale, the Beck depression inventory, the PD fatigue scale, the PD sleep scale, the Epworth sleeping scale, and the PD quality of life scale (PDQ-39).

Results. There were reductions in the severity of nocturnal and morning hypokinesia, daytime off periods, depression, insomnia, overfatigue and improved quality of life. The positive effect of therapy was stable within further 6 follow-up months.

Key words: Parkinson's disease, neuropsychiatric disorders, depression, fatigue, insomnia, rasagiline.

Contact: Marina Romanovna Nodel nodell_m@yahoo.com

Мультисистемность патологического процесса при болезни Паркинсона (БП) с поражением не только дофаминергической, но и других медиаторных систем, обуславливает широкий спектр недвигательных проявлений заболевания (нервно-психических, сенсорных, вегетативных). Клиническое разнообразие, распространенность, а также высокая степень влияния на качество жизни пациентов выделяют нервно-психические нарушения (НПН) среди недвигательных симптомов БП [1–6]. Под НПН понимают нарушения в психической сфере, в основе которых лежат структурные и/или нейрохимические изменения в головном мозге у пациентов с БП. К ним относятся эмоционально-аффективные, когнитивные, поведенческие, психотические расстройства, нарушения сна и бодрствования.

Патогенез НПН является мультифакторным. Наряду со структурными и нейрохимическими нарушениями

в головном мозге вследствие нейродегенеративного процесса при БП появлению ряда НПН способствуют двигательные, недвигательные симптомы заболевания, а также психологические, эндогенные, ятрогенные факторы [1, 3].

Весьма частыми и клинически значимыми НПН при БП являются депрессия, утомляемость, инсомния и гиперсомния. Депрессия встречается в среднем у 40–50% таких больных, что превышает частоту данного расстройства не только в популяции, но и при ряде других тяжелых хронических заболеваний [3]. По данным популяционных исследований, наличие депрессии наиболее тесно связано с низкими показателями самооценки физического состояния и качества жизни [5–9]. Отмечено, что депрессия может ухудшить как двигательную, так и социальную активность пациентов с БП [7]. Поскольку депрессия оказывает

клинически значимое влияние на качество жизни пациента с БП, в каждом случае необходима оценка его эмоционального состояния. Ключевыми признаками депрессии являются наличие депрессивного настроения и/или ангедонии (неспособность испытывать удовольствие) в течение не менее 2 нед [10]. У большинства пациентов с БП степень тяжести депрессии оценивается как малая, или дистимия. Депрессивные расстройства, соответствующие критериям большой депрессии, отмечаются примерно в 8—10% случаев [3, 11, 12].

Определенное сходство с проявлениями депрессии имеет феномен повышенной утомляемости, который выявляется у 40—56% пациентов с БП, при этом, как и апатия, он может быть проявлением депрессии либо самостоятельным симптомом заболевания [13, 14]. Интерес к утомляемости в рамках БП во многом обусловлен доказанным негативным влиянием данного феномена на показатели качества жизни [15, 16]. По данным клинического исследования, проведенного на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, 64% пациентов с БП отметили утомляемость как одно из трех наиболее ограничивающих повседневную активность проявлений болезни [13]. Диагностика утомляемости затрудняется субъективностью этого ощущения, отсутствием методов объективной его оценки. Нередко под утомляемостью пациенты подразумевают проявления акинезии, депрессии, дневной сонливости, отсутствие мотивации. Наиболее развернутым определением *утомляемости* при БП является *ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную физическую и социальную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, расстройством двигательных функций вследствие симптомов БП*.

Наряду с депрессией и повышенной утомляемостью существенно влияет на повседневную активность пациентов *инсомния*, которая встречается у большинства пациентов с БП и обычно проявляется нарушениями структуры и фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). При этом значительно снижаются общая продолжительность и эффективность сна [17, 19]. По нашим данным, низкое качество ночного сна наблюдается у 60% пациентов. При этом нарушения засыпания беспокоят 63,5% пациентов, а ночные и ранние утренние пробуждения — 85,7% [20]. Помимо связанных с БП патологических изменений в структурах мозга, регулирующих поддержание сна, появлению инсомнии способствуют двигательные (гипокинезия, ригидность, тремор, дистония), сенсорные (боли/парестезии), эмоциональные, психотические нарушения, никтурия [17, 19—21]. У 15—50% пациентов с БП отмечается также *гиперсомния* — избыточная дневная сонливость и внезапные кратковременные засыпания днем. В отличие от популяции соответствующего возраста прямой связи выраженности сонливости со степенью нарушений ночного сна при БП не прослеживается. Ведущие факторы риска возникновения избыточной сонливости — давность БП и прием дофаминергических препаратов [17, 19].

Вопросы терапии НПН при БП нуждаются в уточнении. Дополнительное назначение препаратов способствует развитию полипрагмазии, которая сопряжена с повышением риска нежелательных явлений, стоимости лечения, снижением приверженности терапии. Установлена важная роль дофаминергической дисфункции в возникновении ряда

НПН при БП. Предполагается, что одним из ключевых факторов формирования депрессии при БП является дегенерация дофаминергических проекций, связывающих вентральную покрышку с мезолимбическими и мезокортикальными отделами мозга. С дофаминергической денервацией структур лимбической системы, ответственных за мотивационно обусловленное поведение и получение удовольствия (миндалины прилежащего ядра, передней поясной извилины), связывают также появление утомляемости, ангедонии [22, 23]. Участие дофаминергических механизмов в патогенезе НПН делает перспективным использование для их терапии противопаркинсонических препаратов, снижающих дефицит дофамина в структурах экстрапирамидной системы. Кроме того, коррекция двигательных, сенсорных нарушений у больных БП с помощью дофаминергических препаратов в свою очередь также может способствовать уменьшению тяжести ряда НПН.

Одним из подходов к устранению дофаминергического дефицита и связанных с ним симптомов БП является уменьшение катаболизма дофамина с помощью ингибции фермента МАО-В. В настоящее время в арсенале врачей появился противопаркинсонический препарат разагилин (Азилект®) — селективный необратимый ингибитор МАО-В второго поколения. В результате ингибирующего действия разагилина на МАО-В повышается уровень дофамина в ЦНС. При этом разагилин блокирует МАО-В примерно в 10 раз сильнее, чем селегилин [24]. Основным активным метаболитом разагилина является аминокетидан, не являясь ингибитором МАО, улучшает двигательные функции в экспериментальных моделях, что, вероятно, способствует усилению противопаркинсонического эффекта препарата.

Цель исследования — оценка влияния терапии ингибитором МАО-В разагилином на двигательные симптомы и НПН, показатели качества жизни у пациентов с развернутой стадией БП.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 20 пациентов в возрасте 44—72 лет (средний возраст — $60,5 \pm 9,4$ года) с диагнозом БП I–III стадии по модифицированной шкале Хена—Яра, получавших терапию препаратами леводопы, на фоне которой отмечался феномен «изнашивания дозы» в виде возобновления или усиления двигательных и недвигательных симптомов БП перед приемом очередной дозы. Длительность БП у них составляла в среднем $10,2 \pm 5,08$ года, длительность приема леводопы — $4,9 \pm 1,3$ года, длительность двигательных флюктуаций — $2,5 \pm 1,84$ года, суточная доза леводопы — 762 ± 324 мг.

Всем пациентам был назначен разагилин по 1 мг/сут в дополнение к дофаминергическим препаратам. 16 пациентов принимали стандартные препараты леводопы (1 из них — пролонгированную и быстрорастворимую формы леводопы/бензеразиды) и 4 — комбинированный трехкомпонентный препарат леводопы/карбидопы/энтакапон. 15 пациентов, помимо препаратов, содержащих леводопу, получали агонисты дофаминовых рецепторов — АДР (12 — прамипексол и 3 — пирибедил), 9 — амантадин. Таким образом, у большинства пациентов с феноменом «изнашивания дозы» проводилась специфическая терапия для коррекции двигательных флюктуаций, однако ее эффект к моменту включения в исследование был недостаточным.

Эффективность лечения оценивали через 6 нед поддерживающей терапии, стабильность эффекта — через

Таблица 1. Динамика двигательных нарушений на фоне терапии разагилином ($M \pm SD$)

Период исследования	УШОБП		Гипокинезия		Дневные флюктуации
	«бытовые виды деятельности»	«двигательные функции»	ночная	утренняя	
До лечения (первый визит)	10,6±4,6	28,6±8,67	2,0±1,1	2,1±0,3	1,7±0,6
На фоне лечения:					
6-я неделя	8,3±4,24*	24,6±7,03*	1,2±0,89*	1,5±0,5*	1,2±0,6*
24-я неделя	8,6±3,9	21,5±9,01	1,15±0,98	1,3±0,2	1,0±0,7

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении исходных данных с показателями на 6-й неделе терапии (здесь и в табл. 2).

Таблица 2. Динамика НПН на фоне терапии разагилином ($M \pm SD$)

Период исследования	Депрессия (ОДБ)	Качество сна (ШОСБП)	Ночные сенсорные нарушения (ШОСБП)	Утренний тремор (ШОСБП)	Утомляемость	Сонливость
До лечения	14,08±7,7	4,6±1,5	4,8±2,6	6,13±3,54	3,02±0,8	9±0,4
На фоне лечения:						
6-я неделя	10,7±6,05*	5,4±2,1*	6,12±2,2*	6,12±2,21*	2,9±0,2	9±0,8
24-я неделя	11,8±6,17	5,5±2,14	6,38±2,6	7,8±2,76	2,8±0,3	11±0,6

24 нед лечения Азилектом. Сопутствующая противопаркинсоническая терапия во время исследования по возможности сохранялась стабильной.

Эффективность терапии определяли с помощью унифицированной шкалы оценки БП (УШОБП, разделы «Бытовые виды деятельности» и «Двигательные функции»), шкалы оценки двигательных флюктуаций и дискинезий [25], опросника депрессии Бека (ОДБ), шкалы оценки тяжести утомляемости при БП PFS-16 (ШОУБП-16) [15], шкалы оценки сна при БП PDSS (ШОСБП) [21], шкалы сонливости Эпворта (ШСЭ) [26], опросника качества жизни при БП PDQ-39 (КЖБП-39). Обследование пациентов, в том числе заполнение опросников, проводили в период «включения». Достоверность динамики показателей шкал оценивали путем статистического анализа отличий исходных показателей и показателей через 6 и 24 нед терапии с использованием теста маргинальной гомогенности. Для выявления взаимосвязи динамики двигательных и недвигательных нарушений применяли коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Положительная динамика двигательных и недвигательных симптомов БП по субъективной и клинической оценке на фоне терапии разагилином отмечена у 18 (90%) пациентов. Выявлено клинически и статистически значимое уменьшение показателей двигательных нарушений БП, о чем свидетельствовали суммарные баллы разделов УШОБП «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции», а также показателей ригидности и гипо-, брадикинезии в конечностях по УШОБП ($p < 0,05$ при сравнении исходных данных и показателей на 6-й неделе терапии). Отмечено значительное уменьшение тяжести основных показателей двигательных флюктуаций — ночной и утренней гипокинезии, показателя дневных флюктуаций в виде увеличения продолжительности периода оптимального самочувствия («включения») и уменьшения тяжести двигательных расстройств в период «выключения» ($p < 0,05$ при сравнении исходных показателей и показателей на 6-й неделе тера-

пии). Статистически значимых отличий между показателями двигательных функций на 6-й и 24-й неделе терапии не выявлено (табл. 1).

Помимо воздействия разагилина на двигательные нарушения, в ходе терапии наблюдалась достоверная положительная динамика ряда НПН. Отмечено улучшение эмоционального состояния пациентов по ОДБ. Так, если средний балл по ОДБ до лечения соответствовал умеренной депрессии, то на фоне приема разагилина констатировано отсутствие депрессивных проявлений ($p < 0,05$). Статистически значимо улучшилось качество сна (оценка динамики соответствующего показателя ШОСБП, больший показатель соответствует меньшей тяжести нарушений; $p < 0,05$). Улучшению качества сна, вероятно, способствовала достоверная положительная динамика ночных симптомов БП — ночных сенсорных нарушений, утреннего тремора (оценка по подпунктам ШОСБП; $p < 0,05$). Изменения показателя качества сна по ШОСБП позитивно коррелировали с уменьшением тяжести ночной гипокинезии ($r = 0,5$; $p < 0,01$). Показатели утомляемости также претерпели достоверные положительные изменения. Это касается подпунктов-утверждений ШОУБП-16: «Я чувствую себя полностью обессиленным», «Если бы я так не устал(-а), я бы мог(-ла) делать больше дел», «Усталость затрудняет выполнение повседневных дел». Не отмечено достоверной динамики показателей сонливости. Нервно-психические симптомы через 6 мес поддерживающей терапии значимо не изменились, что косвенно указывает на долгосрочный эффект терапии разагилином (табл. 2).

На фоне терапии разагилином наблюдалось статистически значимое улучшение показателей качества жизни пациентов. Отмечена достоверная положительная динамика как суммарного показателя опросника КЖБП, так и параметров разделов «симптомы паркинсонизма» и «эмоциональное состояние» ($p < 0,05$). Таким образом, терапия разагилином позволяет не только значимо улучшить двигательные функции, скорректировать флюктуации симптомов у пациентов с феноменом «изнашивания дозы», но и

уменьшить тяжесть депрессии, инсомнии, повышенной утомляемости. Воздействие терапии на двигательные симптомы и НПН при БП выразилось в улучшении показателей качества жизни пациентов.

Обсуждение. Таким образом, терапия Азилектом является методом коррекции двигательных нарушений при развернутых стадиях БП — основных симптомов заболевания, а также проявлений двигательных флюктуаций (ночной, утренней гипокинезии, дневных периодов «выключения»). Азилект может с успехом применяться для лечения флюктуаций в качестве средства первого выбора, а также у пациентов с БП, у которых недостаточно эффективны другие дофаминергические средства (АДР и/или леводопа/карбидопа/энтакапон). Результаты терапии Азилектом в виде улучшения двигательных функций, коррекции флюктуации симптомов согласуются с результатами крупных контролируемых исследований [27–29]. Представляют интерес данные о возможности воздействия дофаминергической терапии и на не двигательные симптомы БП, дополняющие результаты, полученные ранее. Так, в контролируемом исследовании АДАЖИО установлено, что у пациентов с отложенным на 9 мес назначением Азилекта по сравнению с больными с ранним началом терапии отмечена большая тяжесть не двигательных симптомов, оцененных по динамике суммарного показателя (раздел «Повседневные не двигательные симптомы» УШОБП) [30]. Помимо достоверных различий в динамике интегративного показателя не двигательных симптомов, у пациентов, получавших плацебо и Азилект, в этом исследовании была выявлена меньшая утомляемость (по ШОУБП-16), чем у пациентов, получающих Азилект в дозе 1 и 2 мг/сут [30]. Возможность уменьшения на фоне терапии Азилектом утомляемости и расстройств сна при БП продемонстрирована также в небольшом открытом исследовании препарата, проведенном в Германии [31]. Эффективность препарата оценивали у 26 пациентов, которым назначали Азилект в виде монотерапии или в комбинации с другими противопаркинсоническими препаратами. Результаты лечения анализировали с помощью шкалы оценки утомляемости (FSS) и шкалы оценки нарушений сна при БП (PDSS) через 8 нед терапии Азилектом в стандартной дозе 1 мг/сут. Препарат эффективно устранял утомляемость, что проявилось в уменьшении числа пациентов с этим симптомом с 71 до 58% к концу исследования. Под влиянием Азилекта значительно улучшилось и общее качество сна, эпизоды ночных пробуждений стали реже, уменьшилась выраженность двигательных симптомов («беспокойство») в постели, повысилась удовлетворенность сном по утрам. Косвенным свидетельством эффективности Азилекта в отношении эмоциональных расстройств можно считать более редкую частоту депрессии у пациентов, получавших препарат (по сравнению с группой плацебо), отмеченную в международном контролируемом исследовании эффективности препарата при развернутых стадиях БА — ПРЕСТО [28].

Коррекция двигательных флюктуаций на фоне терапии способствует уменьшению тяжести депрессии, утомляемости, возникающих в периоды «выключений» параллельно с нарастанием двигательных симптомов. Положительное влияние на признаки депрессивного расстройства, оцененное по ОДБ в периоде «включения» в значительной

степени отражает динамику перманентной депрессии. Таким образом, действие Азилекта на депрессию, вероятно, комплексное и является результатом коррекции флюктуаций симптомов, психологической реакции на улучшение самочувствия, а также воздействия на биохимическую основу депрессии — восполнение дофаминергического дефицита в лимбической системе мозга. Уменьшение проявлений повышенной утомляемости, видимо, в значительной степени обусловлено сокращением периодов ограниченной двигательной активности («выключения») и уменьшением гипо-, брадикинезии, субъективным отражением которой в ряде случаев является ощущение усталости. Помимо этого, уменьшение симптомов утомляемости могло проходить параллельно с уменьшением депрессивных расстройств и, как в случае депрессии, объясняться коррекцией дефицита дофамина в структурах лимбической системы мозга, ответственных за мотивационно обусловленное поведение.

Полагаем, что улучшение под влиянием Азилекта качества сна обусловлено комплексным воздействием препарата на ночные и утренние симптомы паркинсонизма, сенсорные нарушения. Существенным преимуществом Азилекта является его фармакодинамика, обеспечивающая при однократном приеме длительность эффекта около 24 ч. В результате возможна коррекция не только дневных, но ночных и утренних симптомов БП. В генезе сенсорных нарушений у пациентов с БП участвуют также центральные дофаминергические механизмы, что, вероятно, объясняет эффект Азилекта в отношении ночных симптомов БП.

Положительное влияние Азилекта на качество сна выгодно отличает его от ингибитора МАО-В селегилина, одним из частых нежелательных эффектов которого является инсомния, обусловленная его психостимулирующим действием. В клинической практике назначение леводопы или АДР в ряде случаев является причиной усиления инсомнии. Отсутствие усиления дневной сонливости можно считать также преимуществом Азилекта перед АДР, при приеме которых нередко возникает гиперсомния, ограничивающая в ряде случаев их использование.

Положительная динамика двигательных нарушений, НПН под влиянием Азилекта сохранялась в течение 6 мес поддерживающей терапии Азилектом без статистически значимых изменений, что указывает на долгосрочный эффект лечения.

Возможность коррекции НПН с помощью дофаминергической терапии без назначения дополнительных средств позволяет избежать полифармакотерапии, нежелательной у пожилых пациентов. Кроме того, специфическая терапия НПН нуждается в дальнейшей разработке. В частности, имеются данные о недостаточном антидепрессивном эффекте селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у пациентов с БП. В большей степени доказан эффект при БП трициклических антидепрессантов, однако спектр их возможных нежелательных явлений (усугубление когнитивных и психотических нарушений, ортостатическая гипотензия, нарушение проводимости сердца, замедление моторики желудочно-кишечного тракта и др.) не позволяет рекомендовать препараты этой группы в качестве средств первого выбора [32]. Подходы к лечению утомляемости также окончательно не уточнены.

Имеются данные об эффективности в отношении данного симптома при БП препаратов леводопы, АДР [13]. Вопросы лечения инсомнии у пациентов с БП также весьма актуальны, поскольку средства с гипнотическим действием в целом не показаны таким больным вследствие хронических нарушений сна.

Таким образом, при диагностике таких НПП, как умеренные проявления депрессии, утомляемость, нарушения сна, у пациентов с БП в первую очередь следует скорректировать дофаминергическую терапию. Одним из подходов к такой терапии является применение ингибитора МАО-В Азилекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. Неврол нейропсихиатр психосом 2009;2:3—8.
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Нодель М.Р. Когнитивные и другие нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. В кн.: Болезни движений: медицинские и социальные аспекты. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2010;95—7.
3. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinsons Disease. *Mov Dis* 2009;24(15):2175—86.
4. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2009;24:1641—49.
5. Scaravilli T., Gasparoli E., Rinaldi F. et al. Health related quality of life in Parkinsons disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74(2):163—9.
6. Shrag A., Jahanshahi M., Quinn N.P. What contributes to quality life in patients with Parkinsons disease? *J Neurol Neurosurg Neuropsych* 2000;69:308—12.
7. Cole S.A., Woodard J.L., Juncos J.L. et al. Depression and disability in Parkinsons disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1996;8:20—5.
8. Mc Kinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Park Relat Dis* 2008;14:37—42.
9. Lemke M.R. Depressive symptoms in Parkinsons disease. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl. 1):21—5.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 4th ed. Washington, DC:APA Press 2000.
11. Inoue T., Kitagawa M., Tanaka T. et al. Depression and major depressive disorder in patients with Parkinsons disease. *Mov Dis* 2010;25(1):44—9.
12. Shrag A., Barone P., Brown R.G. et al. Depression rating scales in Parkinson disease: critique and recommendations. *Mov Dis* 2007;22:1077—192.
13. Нодель М.Р. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Журн неврол психиатр* 2009;9:23—6.
14. Schifitto G., Friedman J.H., Oakes D. et al. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinsons disease. *Neurology* 2008;71:481—5.
15. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et al. The Parkinson fatigue scale. *Park Relat Dis* 2005;11:49—55.
16. Garber C.E., Friedman J.H. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinsons disease. *Neurology* 2003;60(7):119—24.
17. Comella C. Sleep disorders in Parkinsons disease: an overview. *Mov Dis* 2007;22(Suppl. 17):367—73.
18. Factor S.A., McAlamey T., Sanchez-Ramos J.R. et al. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Dis* 1990;5:280—5.
19. Kumar S., Bhatia M., Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2002;17:775—81.
20. Нодель М.Р., Русакова И.М., Яхно Н.Н.. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 2010;2:19—25.
21. Chaudhuri K.R., Pal S., Di Marco A. et al. The sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinsons disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;73:629—35.
22. Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinsons disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464—74.
23. Malhi G.S., Berk M. Does dopamine dysfunction drive depression? *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;433:116—24.
24. Youdim M.B.H., Gross A., Finberg J.P.M. Rasagiline, a selective and potent inhibitors of of monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 2001;132:500—6.
25. Eichhorn T.E., Schrag A., Trenkwalder C. et al. Effectiveness of slow release L-DOPA/benserazide in treatment of end-of-dose akinesia in Parkinson disease. *Nevrvenarzt* 1995;66(12):933—41.
26. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540—5.
27. Левин О.С. Применение нового ингибитора МАО-В — разагилина для лечения моторных флюктуаций при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2008;108:91—6.
28. 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.
29. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. et al. and LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. *Lancet* 2005;18:94—54.
30. Poewe W., Hauser R., Lang A.E. Rasagiline 1 mg/day provides benefits in the progression of non-motor symptoms in patients with early Parkinson's disease: assessment with the revised MDS-UPDRS. Abstracts of the Movement Disorders Societies Thirteenth International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. June 7—11, 2009(Suppl. 1):272—3.
31. Muller T., Klasser M., Riecke J. et al. Effect of rasagiline on sleep disturbances and fatigue patients with Parkinsons disease: a pilot study. Abstracts of the 6th International congress on mental dysfunctions and other non-motor features in Parkinsons disease. October 16—19, 2008, Dresden, Germany;170 p.
32. Miyasaki J.M., Shannon K., Voon V. et al. Practice parameter :evaluation and treatment of depression, psychosis and dementia in Parkinsons disease (an evidence-based review):report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:996—1002.

Азилект® один раз в день

Соединяя эффективность
и удобство применения

- ✦ Эффективен на ранней стадии болезни Паркинсона и при появлении моторных флуктуаций
- ✦ Достоверно замедляет прогрессирование болезни Паркинсона
- ✦ Прием 1 раз в сутки, без титрования дозы

За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
| Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

1 раз в день
Азилект®
Разагилин
Просто и эффективно