

Депрессия и тревожность при болезни Паркинсона

Г.Н. АХМАДЕЕВА^{1, 3, 4*}, Р.В. МАГЖАНОВ², Г.Н. ТАЮПОВА^{1, 3}, А.Р. БАЙТИМЕРОВ³, И.М. ХИДИЯТОВА⁴

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия; ²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, Уфа, Россия; ³Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии ООО «Медстандарт», Уфа, Россия; ⁴ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия

В обзоре изложены данные последних мировых исследований тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), представлены их характеристика и эпидемиология, особенности патогенеза, клинические особенности, а также современные методы диагностики и лечения. Депрессия встречается в среднем у 40—50% пациентов с БП, тревога — у 17—43% пациентов. Для лечения депрессии лишь один препарат — прамипексол (агонист дофаминовых рецепторов), рекомендован к применению. Еще два, нортриптилин и дезипрамин, относящиеся к группе трициклических антидепрессантов, считаются «вероятно» эффективными. Для лечения тревоги пока не существует четких рекомендаций. В целом методы терапии тревожно-депрессивных нарушений при БП изучены недостаточно, что предопределяет проведение широкомасштабных исследований в будущем.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия, тревожность.

Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease

G.N. AKHMADEEVA, R.V. MAGZHANOV, G.N. TAYUPOVA, A.R. BAJTIMEROV, I.M. HIDIJATOVA

Kuvatova Republic Clinical Hospital, Ufa, Russia; Bashkir State Medical University, Minzdrav, Ufa, Russia; Republic Consultative Diagnostic Centre of the Extraparapyramidal Pathology and the Botulinotherapy, Ufa, Russia; Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Science Centre, Ufa, Russia

This review presents the most recent data of worldwide research on anxiety and depressive disorders in patients with Parkinson's disease. Their characteristics and epidemiology, pathogenetic and clinical features, methods of diagnosis and treatment are presented. Depression occurs in 40—50% of patients with PD, anxiety in 17—43% of patients. Pramipexole, a dopamine agonist, is only one drug recommended for depression treatment. Nortriptyline and desipramine, belonging to the group of tricyclic antidepressants (TCAs), are considered to be possibly effective. There are no clear recommendations for treatment of anxiety. In general, methods of therapy of anxiety and depressive disorders in PD are not well understood which determines the conduct of large-scale studies in the future.

Keywords: Parkinson's disease, cognitive disorders, dementia, anxiety, depression.

Болезнь Паркинсона (БП) в настоящее время рассматривается как заболевание, характеризующееся не только двигательными проявлениями (гипокинезия, ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость), но и развитием широкого спектра немоторных нарушений. Как показывают исследования, уже на ранних стадиях у 90—95% больных БП наблюдаются такие расстройства, как депрессия, апатия, нарушения сна, когнитивные нарушения [1].

Депрессия встречается наиболее часто. Склонность к угнетенному настроению и меланхолии отмечал еще сам J. Parkinson (1817). По данным литературы [2—4], депрессия встречается в 4—90% случаев, в среднем — у 40—50%. Такой широкий разброс данных некоторые авторы [5] объясняют сходством клинической картины депрессии и БП. Рас-

пространенность депрессии среди пациентов с БП в 2,5 раза выше, чем у лиц того же возраста и пола с другими инвалидизирующими заболеваниями [6], а риск развития БП у пациентов с уже имеющимися депрессивными расстройствами в 3,24 раза выше, чем в общей популяции [7]. Согласно результатам проведенных популяционных и когортных исследований, депрессия может считаться одним из немоторных маркеров развития заболевания на доклинической стадии БП [8].

Есть основания считать, что депрессия при БП является результатом сложного взаимодействия психологических и нейробиологических факторов. С одной стороны, она возникает как реакция больного на неуклонно прогрессирующее хроническое заболевание. Установлено, что тяжесть депрессии

усугубляет имеющийся двигательный дефицит у пациентов [9] и снижает качество их жизни даже больше, чем двигательные нарушения [10–11]. С другой стороны, дефицит моноаминов (дофамин, серотонин и норадреналин), возникающий в результате нейродегенеративного процесса в подкорковых ядрах, префронтальной коре и стволе мозга, является, по-видимому, общим в патогенезе развития БП и депрессии [12].

Выраженность депрессии при БП широко варьирует. Преобладают слабо выраженные депрессивные расстройства («малые формы», в том числе протекающие субклинически), встречающиеся у 36,6% пациентов [13]. Более тяжелая (большая) депрессия, согласно метаанализу J. Chen и соавт. [13], встречается в среднем у 24,8%, а по данным других авторов [5, 14–16] — у 4–20%.

Существуют противоречивые мнения, отличается ли депрессия при БП от остальных видов депрессии. Т. Ehmann и соавт. [17] установили, что симптомы у пациентов с БП были более выраженными по сравнению с пациентами из контрольной группы, но другие авторы [18] различий в этом отношении не нашли. Согласно большинству исследований, депрессия при БП проявляется угнетенным настроением, ангедонией, низкой самооценкой, чувством вины перед родственниками; также чаще отмечается тревожность, раздражительность, уныние и пессимизм, соматические и когнитивные симптомы, суицидальные мысли (но без суицидальных действий). Значительно реже встречаются галлюцинации, идеи самообвинения и самобичевания, суицидальное поведение [19–23], а также соматические симптомы депрессии [24]. Но отмечено [25], что при БП может встречаться суицидальное поведение.

Симптомы депрессии претерпевают изменения в процессе течения заболевания. Обычно более выраженные аффективные нарушения наблюдаются в первые три года болезни, затем происходит адаптация к заболеванию и личностная переработка ситуации со снижением психоэмоциональной реакции на болезнь. По мере прогрессирования заболевания в структуре депрессии все более значимое место занимает апатия [19]. По данным S. Starkstein и соавт. [26], максимальная частота депрессии отмечается у больных с I стадией по Хен—Яру, затем она снижается при II стадии, вновь повышается при III—IV стадии и, наконец, уменьшается у больных с V стадией. Тот факт, что депрессия, особенно легкая, распространена на ранних стадиях БП, было подтверждено в специальном исследовании В. Ravina и соавт. [27].

М.Р. Нодель и Н.Н. Яхно [28] отмечали, что тяжесть и выраженность депрессивных проявлений при БП не коррелируют с выраженностью двигательных нарушений. Однако другими исследователями [13, 29] были получены противоположные данные.

К факторам риска развития депрессии при БП относят женский пол [29, 30], наличие семейных проблем [6], раннюю манифестацию заболевания [31], «атипичный» паркинсонизм [32] и такие сопутствующие аффективные нарушения, как тревога, апатия, бессонница, психозы [13, 20, 33], депрессия в анамнезе, сопутствующее умеренное когнитивное расстройство [34], более высокая суточная доза леводопы [35]. У пациентов с БП выраженность депрессии зависит и от концентрации леводопы в плазме крови: на фоне моторных флюктуаций отмечаются закономерные колебания между депрессией и маниакальным состоянием [19].

Существуют некоторые трудности в отношении диагностики депрессии у пациентов с БП [15, 16, 26]. Одна из основных проблем касается когнитивно-соматических особенностей депрессии (например, снижение концентрации, уменьшение энергии, гипомимия, усталость, апатия), которые могут присутствовать у пациентов с БП без депрессии [22, 26]. Сопутствующий когнитивный дефицит определяется у 30–40% пациентов с БП.

До недавнего времени традиционный подход диагностики депрессивного расстройства у пациентов с БП был основан на диагностических критериях, изложенных в DSM-IV. Рабочей группой Национального института неврологических расстройств и инсульта (NINDS) были предложены диагностические критерии депрессии при БП, разработанные с учетом всех симптомов, связанных с депрессией, независимо от их перекрытия с симптомами БП [16]. В настоящее время группой Общества расстройства движений (MDS) были установлены рекомендации по использованию рейтинговых шкал депрессии при БП. Согласно этим рекомендациям, при выборе шкалы необходимо руководствоваться поставленными целями. Так, наиболее подходящими шкалами для скрининга депрессивных нарушений у пациентов с БП являются шкалы Гамильтона и Бека, гериатрическая шкала депрессии, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и рейтинговая шкала Монтгомери (MADRS). Считают, что для оценки выраженности симптомов депрессии лучше использовать шкалы депрессии Гамильтона и Бека, рейтинговую шкалу Монтгомери и шкалу самооценки Цунга. Однако «золотым стандартом» диагностики депрессии остается полуструктурированный опрос с использованием критериев DSM-IV. С учетом зависимости эмоционального состояния большинства пациентов с БП от концентрации леводопы в крови рекомендуется проводить оценку наличия депрессии в период «включения» [36]. В нашей стране для скрининга депрессии чаще используется краткая версия гериатрической шкалы депрессии, состоящей из 15 пунктов [19].

В исследовании D. Weintraub и соавт. [37] показано, что лишь у $\frac{1}{3}$ обследованных лиц с БП имелись

расстройства, соответствующие критериям депрессии. Но в этом случае недостаточно учитывалось, что 1/4 пациентов получали антидепрессанты, но лишь у половины находящихся на терапии больных имелись соответствующие критериям депрессии расстройства. Значительная часть из них получали препараты в самых высоких дозах или более одного препарата, при этом половина пациентов с депрессией, получавших антидепрессанты, продолжали оставаться в состоянии депрессии [37]. В исследованиях I. Richard и R. Kurlan [38] и L. Shulman и соавт. [39] было установлено, что клиницистами не диагностируется или не лечится более 50% пациентов с депрессией при БП.

Депрессивная симптоматика при БП отличается стойкостью и в целом хуже поддается лечению, чем депрессия в общей популяции. Правильная коррекция дофаминергической терапии, в том числе назначения агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил и др.), сама по себе может дать эффект, сравнимый с действием антидепрессантов. Согласно обзору, представленному Обществом расстройств движений [40], включившему 11 исследований, посвященных лечению депрессии при БП в период с 2002 по 2010 г., прамипексол признан эффективным и рекомендован для лечения депрессии при БП [41, 42]. Основными препаратами для лечения депрессии при БП считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Нортриптилин [43] и дезипрамин [44] — препараты из второй группы считаются вероятно эффективными для лечения депрессии. Их главный недостаток связан с антихолинергическим и кардиотоксическим действиями, которые значительно ограничивают их применение у большей части пациентов с БП. Для эффективности лечения депрессии при БП любого другого антидепрессанта, в том числе из группы СИОЗС (пароксетин, циталопрам, сертралин, флуоксетин), не найдено достаточно убедительных доказательств [40]. В то же время препараты из группы СИОЗС в последнее время начинают применяться все чаще, ведь им не свойственны холинолитические эффекты и их существенный недостаток — прибавка массы тела и сексуальная дисфункция. Все это предопределяет необходимость исследования эффективности этих препаратов для лечения депрессии при БП в будущем.

Тревога также является одним из частых немоторных признаков БП. Она может наблюдаться как в структуре депрессии, так и независимо от нее [45]. Ее критерии определены в DSM-IV. У 17—43% пациентов с БП отмечаются различные проявления тревоги, в том числе генерализованное тревожное расстройство, социальные фобии, обсессивно-компульсивные расстройства [46—48]. Панические атаки встречаются у 24% больных БП и проявляются различными пароксизмальными психическими, вегетативными и соматическими симптомами. Как и

депрессия, тревожные расстройства могут предшествовать моторным проявлениям БП. Повышенная тревожность — одна из характерных черт так называемой паркинсонической личности [19].

Некоторые авторы [49] считают тревогу психологической реакцией на болезнь. Однако повышенная частота тревожных расстройств отмечается задолго до появления клинических симптомов БП, что подтверждает связь тревоги при БП с нейротрансмиттерными расстройствами (нарушение синтеза норадреналина, серотонина, дофамина, ГАМК) [50]. Отмечена [26] связь тревоги при БП со снижением исполнительных функций, ухудшением словесной памяти и замедленной умственной деятельности. Факторами риска повышенной тревожности являются женский пол, стадия БП, другие немоторные симптомы (когнитивные нарушения и депрессия) [28, 29]. Ряд авторов считают, что тревога может быть побочным эффектом лечения леводопой — отмечено, что в 90% случаев панические атаки возникают в период «выключения», когда заканчивается действие противопаркинсонических средств и возникает нарастание двигательных нарушений [49]. Иногда симптомы тревоги развиваются при передозировке дофаминергических средств [51]. Показано, что уровень тревожности пациентов возрастает с развитием болезни и усилением выраженности двигательных нарушений [20, 52].

Лечение больных БП с проявлениями тревоги также должно быть направлено прежде всего на оптимизацию противопаркинсонической терапии с уменьшением периодов «выключения». В отдельных исследованиях доказан противотревожный эффект агонистов дофаминовых рецепторов (проноран) [53]. В последующем при недостаточном эффекте назначают небольшие дозы короткодействующих бензодиазепинов (например, алпразолам или клоназепам), однако широкомасштабных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось. Необходимо учитывать, что при применении бензодиазепинов повышается риск падений, кроме того, могут усугубляться когнитивные, вегетативные нарушения, нарушения сна и даже ограничение подвижности [19]. Нужно также иметь в виду возможность несоответствия между тяжестью двигательных и немоторных нарушений.

Еще раз подчеркнем, что немоторные проявления БП связаны с большей степенью инвалидизации, худшим качеством жизни, более тяжелым исходом заболевания и более выраженной нагрузкой на ухаживающих лиц.

Представленные в кратком обзоре данные показывают особую важность изучения депрессивных и тревожных расстройств при БП, необходимость их ранней диагностики и разработки соответствующей нейромодуляторной и нейропротективной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Antonini A, Barone P, Marconi R, Morgante L, Zappulla S, Pontieri FE, Ramat S, Ceravolo MG, Meco G, Cicarelli G, Pederzoli M, Manfredi M, Ceravolo R, Mucchiut M, Volpe G, Abbruzzese G, Bottacchi E, Bartolomei L, Ciacci G, Cannas A, Randisi MG, Petrone A, Baratti M, Toni V, Cossu G, Del Dotto P, Bentivoglio AR, Abrignani M, Scala R, Pennisi F, Quatralo R, Gaglio RM, Nicoletti A, Perini M, Avarello T, Pisani A, Scaglioni A, Martinelli PE, Iemolo F, Ferigo L, Simone P, Soliveri P, Troianello B, Consoli D, Mauro A, Lopiano L, Nastasi G, Colosimo C. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *J Neurol*. 2012;259(12):2621-31. doi.org/10.1007/s00415-012-6557-8
- Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, Robinson RG. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(4):538-546. doi.org/10.1002/mds.21866
- Tumas V, Rodrigues GG, Farias TL, Crippa JA. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(2A):152-156. doi.org/10.1590/s0004-282x2008000200002
- Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psych Neurol*. 2010;23(1):35-41. doi.org/10.1177/0891988709351834
- Reijnders JS, Eht U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183-189. doi.org/10.1002/mds.21803
- Leentjens AF, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FR. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(1):74-77. doi.org/10.1176/jnp.15.1.74
- Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, Kuo BI, Yang AC. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. *Neurology*. 2013;81(17):1538-44. doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182a956ad
- Пёве В., Малкнехт Ф. Немоторные проявления продромальной стадии болезни Паркинсона. *Болезнь Паркинсона и расстройства движения*. М. 2014.
- Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB. Evidence for both impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson's disease. *Cogn Behav Neurol*. 2004;17:195-200. doi.org/10.1177/1073191103258590
- Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, Bustos JL, Valle MA, Lezcano E, Zarranz JJ. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(3):494-499. doi.org/10.1007/s00415-010-5786-y
- Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Reichmann H, Ebersbach G. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*. 2013;80:800-809. doi.org/10.1212/wnl.0b013e318285c0ed
- Alonso A, Rodriguez LAG, Logroschino G, Hernan MA. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:671-675. doi:10.1136/jnnp.2008.152983
- Chen JJ, Marsh L. Depression in Parkinson's disease: identification and management. *Pharmacotherapy*. 2013;33(9):972-83. doi.org/10.1002/phar.1314
- Шатова А.В. Нарушение когнитивных функций при болезни Паркинсона. М. 2009.
- Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, Robinson RG. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(4):538-546. doi.org/10.1002/mds.21866
- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord*. 2006;21(2):148-158. doi.org/10.1002/mds.20723
- Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1990;3:3-9. doi.org/10.1177/089198879000300102
- Erdal KJ. Depressive symptom patterns in patients with Parkinson's disease and other older adults. *J Clin Psychol*. 2001;57(12):1559-1569. doi.org/10.1002/jclp.1118
- Левин О.С. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание. *Неврология/Ревматология*. 2011;2:18-22.
- Ахмадеева Г.Н., Магжанов Р.В. Тревожно-депрессивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан. *Уральский медицинский журнал*. 2015;2:44-48.
- Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AF, Larsen JP, Aarsland D. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(3):252-258. doi.org/10.1002/gps.1456
- Lieberman A. Depression in Parkinson's disease — a review. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(1):1-8. doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x
- Leentjens AFG. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17:120-126. doi.org/10.1177/0891988704267456
- Assogna FF, Fagioli S, Cravello L, Meco G, Pierantozzi M, Stefani A, Imperiale F, Caltagirone C, Pontieri FE, Spalletta G. Depressive symptoms in Parkinson's disease and in non-neurological medical illnesses. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:389-396. doi.org/10.2147/ndt.s40013
- Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Brown GK, Ten Have T, Stern MB, Weintraub D. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;10:1573-1579. doi.org/10.1002/mds.22130
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*. 1990;178:27-31. doi.org/10.1097/00005053-199001000-00005
- Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, Elm J. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:342-347. doi.org/10.1212/01.wnl.0000268695.63392.10
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Гетерогенность нервно-психических нарушений при болезни Паркинсона. *Болезнь Паркинсона и расстройства движения*. М. 2014.
- Ахмадеева Г.Н., Таюпова Г.Н., Байтимеров А.Р., Магжанов Р.В., Хидиятова И.М., Хуснутдинова Э.К. Изучение возможных факторов риска возникновения тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона в Республике Башкортостан. *Казанский Неврологический вестник им. Бехтерева*. 2015;1:27-31.
- Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10(1):23-28. doi.org/10.1016/s1353-8020(03)00067-1
- Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, Watts RL. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8:20-25. doi.org/10.1176/jnp.8.1.20
- Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13:29-33. doi.org/10.1002/mds.870130109
- Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol*. 1999;56:595-601. doi.org/10.1001/archneur.56.5.595
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralo R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD. The Priamo

- study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009;24(11):1641-1649.
doi.org/10.1002/mds.22643
35. Happe S, Lüdemann P, Berger K. FAQT study investigators. The association between disease severity and sleep-related problems in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychobiology*. 2002;46(2):90-96.
doi.org/10.1159/000065418
 36. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007;22:1077-1092.
doi.org/10.1002/mds.21333
 37. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003;16:178-183.
doi.org/10.1177/0891988703256053
 38. Richard I, Kurlan R. The under-recognition of depression in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(3):349-353.
doi.org/10.2147/ndt.2006.2.3.349
 39. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8(3):193-197.
doi.org/10.1016/s1353-8020(01)00015-3
 40. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:42-80.
doi.10.1002/mds.23884
 41. Rektorová I, Rektor I, Bares M, Dostál V, Ehler E, Fanfrdlová Z, Fiedler J, Klajblová H, Kulist'ák P, Ressler P, Svátová J, Urbánek K, Velísková J. Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild or moderate depression: effects of dopamine agonists in an add-on to L-dopa therapy. *Eur J Neurol*. 2005;12(1):9-15.
doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00966.x
 42. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):573-580.
doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70106-x
 43. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009;72(10):886-892.
doi.org/10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3
 44. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, Destée A, Bordet R, Defebvre L. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008;23(6):850-857.
doi.org/10.1002/mds.21966
 45. Kirsch-Darrow L, Fernandez HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67:33-38.
doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22
 46. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Frequency of social phobia and psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:1739-1743.
doi.org/10.1002/mds.22221
 47. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord*. 2010;25:838-845.
doi.org/10.1002/mds.22833
 48. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord*. 2011;26(3):484-492.
doi.org/10.1002/mds.23528
 49. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry*. 1993;34:465-470.
doi.org/10.1016/0006-3223(93)90237-8
 50. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's Disease: a case-control study. *Mov Disord*. 2000;15:669-677.
doi.org/10.1002/1531-8257(200007)15:4<669::aid-mds1011>3.0.co;2-5
 51. Ardouin C, Lhomme E, Thobois S. Piribedil improves apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(suppl 1):233.
 52. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Шатова А.В., Сологуб О.С. Структура когнитивных нарушений при разных стадиях болезни Паркинсона. *Вестник Рос воен-мед академии*. 2007;3:21-29.
 53. Федорова Н.В., Мирецкая А.В. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона. *Психические расстройства в общей медицине*. 2009;2:36-39.
 54. Chaudhuri K, Ray, Rojo JM, Schapira AHV, Brooks DJ, Stocchi F, Odin P, Antonini A, Brown RJ, Martinez-Martin P. A proposal for a comprehensive grading of Parkinson's disease severity combining motor and non-motor assessments: meeting an unmet need. *PLoS ONE*. 2013;8:57221.
doi.org/10.1371/journal.pone.0057221