

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МЕЛАТОНИН ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

**Е.Н. Губанова, Н.В. Федорова**

*Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва; Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы Минздрава России, Москва*

**Контакты:** Наталия Владимировна Федорова [natalia.fedorova@list.ru](mailto:natalia.fedorova@list.ru)

*В статье анализируются причины и клинические проявления расстройств сна и бодрствования при болезни Паркинсона, описаны клинические случаи с диссомнией на ранней и развернутой стадиях заболевания, эффективность назначения препарата мелатонин для нормализации циркадного ритма.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, диссомния, мелатонин

## USE OF MELATONIN IN THE TREATMENT OF SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

**E.N. Gubanova, N.V. Fedorova**

*Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; Center of Extrapiramidal Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*The paper analyzes the causes and clinical manifestations of sleep and awakening disorders in Parkinson's disease, describes clinical cases with dyssomnia at the early and extensive stages of the disease and the efficiency of using melatonin to normalize circadian rhythm.*

**Key words:** Parkinson's disease, dyssomnia, melatonin

### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся наряду с классическими двигательными симптомами широким спектром немоторных проявлений, которые включают вегетативные, когнитивные, нейропсихиатрические и диссомнические расстройства.

Данные о распространенности нарушений сна при БП варьируют у различных авторов от 42 до 98 % [1]. Согласно некоторым исследованиям, среди пациентов с БП нарушения сна чаще встречаются у женщин (41 %), чем у мужчин (25 %). Выраженность и частота первичных нарушений сна и бодрствования при БП обычно коррелирует с продолжительностью заболевания и нарастает по мере увеличения тяжести его симптомов [2].

Нарушения сна различного характера могут долго предшествовать манифестации двигательной фазы БП [3]. Связаны они главным образом с поражением ядер ретикулярной формации мозгового ствола. Патологическое поведение в фазе быстрого сна (REM-фаза) встречается в трети случаев БП; у 20–48 % этих пациентов оно предшествует моторной симптоматике за 1–13 лет [4].

Нарушения сна и бодрствования при БП могут быть классифицированы следующим образом:

- 1) инсомния — нарушение засыпания, частые ночные или ранние утренние пробуждения;
- 2) гиперсомния — увеличение продолжительности ночного сна или дневная сонливость, приступы внезапного засыпания в дневное время;
- 3) парасомния — двигательные и поведенческие нарушения, возникающие во время сна.

Поверхностный сон с частыми пробуждениями (фрагментация сна) и трудности засыпания — самые ранние и наиболее частые признаки, выявляемые у пациентов с БП; они приводят к уменьшению общей продолжительности ночного сна, повышенной утомляемости и сонливости в дневное время [5]. Нарушение засыпания возникает у 2/3 пациентов с БП, что может быть связано с нарастанием симптомов паркинсонизма в вечернее и ночное время, акатизией, синдромом беспокойных ног, тревогой, депрессией, приемом противопаркинсонических средств [6, 7]. Частые ночные пробуждения отмечаются у 90 % пациентов с БП, чаще всего они связаны с нарастанием симптомов паркинсонизма в ночное время и сокращением REM-фазы. Трудности засыпания и поддержания сна в течение ночи могут являться результатом

непосредственного влияния заболевания на структуру сна [8].

Приводим описание клинических наблюдений пациентов с БП на ранней и развернутой стадиях заболевания с расстройствами сна и бодрствования.

**Пациентка К.**, 56 лет, обратилась на кафедру неврологии РМАПО и в Центр экстрапирамидных заболеваний с жалобами на дрожание покоя и неловкость в правой руке, замедленность движений, а также на трудности при засыпании (прежде чем заснуть, пациентка лежит в постели около 1–1,5 ч). При этом отмечаются ранние пробуждения (около 5 ч утра) с последующим засыпанием, ощущение «разбитости» по утрам, нехватка энергии, слабость, сонливость в послеобеденном периоде (пациентка могла задремать за рулем), снижение работоспособности и концентрации внимания. Полгода назад больная заметила, что у нее изменился почерк, она стала медленнее и хуже выполнять точные мелкие движения правой рукой; затем появился тремор в правой руке, возникающий в покое. Нарушения сна возникли за 2 года до появления симптомов паркинсонизма.

В клинической картине при первичном осмотре: гипомимия, редкое мигание, гипокинезия, повышение тонуса по экстрапирамидному типу, феномен «зубчатого колеса», выраженный тремор покоя в правых конечностях, ахейрокинез справа. Постуральной нестабильности нет.

При осмотре отмечались подавленность настроения, апатия, слезливость, снижение концентрации внимания. Для объективизации нарушений сна и бодрствования проведено исследование с применением шкалы Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) – результат 11 баллов и шкалы сонливости Эворта (ESS) – 6 баллов.

**Клинический диагноз:** БП, смешанная форма, I стадия по Хен–Яру. Нарушения сна и бодрствования. Депрессивный синдром.

Была назначена терапия: разагилин 1 мг утром и пролонгированная форма прамипексола 3 мг/сут.

Для коррекции нарушений сна и бодрствования был назначен мелатонин (Мелаксен) в дозе 3 мг ежедневно за 30 мин до сна в течение 1,5 мес. Через 2 мес пациентка отметила значительное улучшение состояния: уменьшилась выраженность тремора, гипокинезии и ригидности в правых конечностях; улучшились походка, почерк; пациентка стала лучше выполнять повседневную работу. Кроме того, значительно улучшилось качество сна и увеличилась его продолжительность: пациентка начала быстрее засыпать (через 10–15 мин), сон стал более глубоким, она перестала просыпаться ночью, продолжительность сна увеличилась в целом на 2–3 ч; уменьшилась дневная сонливость, улучшилась концентрация внимания, пациентка перестала засыпать за рулем, восстановилась работоспособность. Повторная оценка нарушений сна и бодрствования по шкале PSQI достигла 4 баллов; показатель шкалы ESS – 1 балл. Улучшение по шкале PSQI составило 64 %, по шкале ESS – 82 %.

**Пациентка П.**, 78 лет, обратилась на кафедру неврологии РМАПО и в Центр экстрапирамидных заболеваний с жалобами на замедленность движений, общую скованность, дрожание в руках, больше слева; неустойчивость при ходьбе, частые падения и застывания, насильственные движения в конечностях, а также нарушения сна. Ее беспокоили ежедневные проблемы с засыпанием продолжительностью до 3–4 ч, поверхностный, беспокойный сон. Со слов родственников, пациентка разговаривает во сне, периодически вскрикивает; отмечаются размашистые движения конечностей, а также неоднократные падения с кровати, частые пробуждения (до 4–6 раз за ночь). Также больную беспокоила дневная сонливость: она могла задремать во время просмотра телепередач, чтения книг в положении сидя.

Впервые симптомы появились 12 лет назад, когда появился тремор покоя левой руки; затем появились неловкость, замедленность движений в левой руке и ноге. Через 2 года присоединились дрожание и неловкость правых конечностей. В поликлинике по месту жительства диагностировали БП, были назначены амантадин 300 мг/сут и пирибедил 150 мг/сут, отмечалось кратковременное уменьшение замедленности движений.

Через 3 года появилась неустойчивость при ходьбе, в связи с чем был назначен препарат леводопы/бенсеразид 300 мг/сут. Больная отметила кратковременное улучшение, она стала лучше держать равновесие, уменьшилась скованность, замедленность движений и тремор, нарушения ходьбы. Однако болезнь продолжала неуклонно прогрессировать, симптомы стали нарастать. Доза леводопы в течение нескольких лет увеличилась до 600 мг/сут. В последние 3 года стала замечать сокращение продолжительности действия однократной дозы леводопы до 2 ч, появились ночная акинезия, насильственные движения в конечностях через час после приема разовой дозы леводопы. Нарушения сна пациентку беспокоят в течение последних 10 лет, они значительно увеличились на фоне приема амантадина.

В клинической картине: гипомимия, редкое мигание, гипофония, брадилалия, аксиальная ригидность, повышение тонуса по экстрапирамидному типу; гипокинезия, феномен «зубчатого колеса» и выраженный тремор покоя были выявлены с двух сторон, больше слева; выраженная постуральная неустойчивость; микробазия с частыми застываниями; лекарственные дискинезии пика дозы в виде генерализованного хореоатетоза. При исследовании нарушений сна и бодрствования показатель шкалы PSQI достиг 17 баллов, шкалы ESS – 8 баллов.

**Клинический диагноз:** БП, смешанная форма, IV стадия по Хен–Яру. Феномен истощения однократной дозы препаратов леводопы. Ночная акинезия. Лекарственные дискинезии пика дозы в виде хореоатетоза. Нарушения сна и бодрствования. Парасомнии (ночные кошмары, сноговорение, двигательное возбуждение).

Была проведена коррекция терапии: постепенно отменен амантадин, увеличена доза леводопы до 800 мг/сут,

при этом была добавлена пролонгированная форма леводопы/бенсеразид 200 мг на ночь и мелатонин (Мелаксен) 3 мг ежедневно за 0,5 ч до сна. В результате коррекции терапии у больной в течение дня стали реже застывания и падения; увеличилась продолжительность периода «включения», регрессировала ночная акинезия. Кроме того, улучшилось качество сна и увеличилась его продолжительность (на 5 ч); уменьшились время засыпания (до 1 ч), количество пробуждений за ночь (до 1–2); сон стал длиться до 8 ч утра, перестали беспокоить ночные кошмары. Родственники отметили, что больная стала спокойно спать и перестала кричать по ночам. Также значительно уменьшилась дневная сонливость. Повторная оценка по шкале PSQI достигла 12 баллов, по шкале ESS – 4 баллов. Улучшение по шкале PSQI составило 30 %, по шкале ESS – 50 %.

### Обсуждение

В первом клиническом наблюдении пациентке с ранней стадией БП и нарушениями сна для коррекции симптомов паркинсонизма были назначены ингибитор моноаминоксидазы типа В и пролонгированная форма прамипексола, что обеспечило хороший контроль двигательных нарушений. Для коррекции выраженных нарушений сна был назначен мелатонин, что способствовало регрессу инсомнии, дневной гиперсомнии и депрессивного симптома; значительно улучшилась повседневная активность.

Во втором клиническом наблюдении пациентке с развернутой стадией БП и комбинированными расстройствами сна и бодрствования (инсомния, парасомния, дневная сонливость) был назначен мелатонин. Двигательные нарушения – ночная акинезия – были скорректированы назначением пролонгированной формы леводопы. В комплексе эти подходы помогли справиться с комбинированными нарушениями сна и повысить качество жизни и повседневную активность пациентки с выраженной стадией заболевания.

В последнее десятилетие отмечается прогресс в понимании роли мелатонина в различных процессах. Этот гормон регулирует репродуктивный процесс, циркадные ритмы, сон, тормозит рост опухолей и старение [9], описана также антиоксидантная роль мелатонина [10], кроме того, активно высказывается мнение в пользу его практического использования в качестве нейропротектора.

Экзогенный мелатонин широко используется в терапии инсомний, стрессов, нарушений ритма сна и бодрствования при смене часовых поясов [11]. Известно, что у пациентов с расстройствами сна отмечается низкий уровень выработки мелатонина, а дополнительный прием данного гормона увеличивает сонливость и уменьшает период засыпания.

Известно, что по мере старения наблюдается уменьшение секреторной активности эпифиза и снижение концентрации мелатонина в плазме. Отмечено,

что при нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) – БП и болезни Альцгеймера (БА) – секреция мелатонина более снижена, чем в группе здоровых лиц соответствующего возраста. Накоплено значительное количество результатов клинических исследований эффективности мелатонина при двух нейродегенеративных заболеваниях ЦНС – БА и БП. Продолжительность исследований составила от нескольких недель до 3 лет.

К настоящему времени проведено мультицентровое двойное плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности мелатонина при БП [12], которое показало значительное улучшение качества сна и уменьшение дневной сонливости по данным актиграфии у пациентов с БП при применении мелатонина в дозе 5 мг в сравнении с многократно большими (50 мг) дозировками данного гормона и плацебо.

Ряд зарубежных авторов для лечения нарушений поведения в REM-фазе исследовали эффективность мелатонина, который выгодно отличается от клоназепама, также назначаемого для коррекции парасомний, меньшим количеством побочных эффектов. Имеются работы, в которых сообщается об успешной терапии нарушений сна у пациентов с синуклеинопатией [13, 14], нарушениями памяти и при обструктивном сонном апноэ [14, 15]. При полисомнографии на фоне лечения мелатонином, в отличие от клоназепама, отмечено снижение числа фаз с быстрым движением глазных яблок (REM-периоды) без мышечной атонии, что приводило к уменьшению двигательного возбуждения во сне [14, 15]. В России также недавно были опубликованы результаты контролируемого рандомизированного сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама в течение 6 нед у пациентов с БП с неосложненной деменцией с расстройствами сна [16]. Пациенты, получавшие мелатонин, имели лучшие показатели нейропсихологических тестов, чем группа больных, получавших клоназепам в качестве корректора инсомнии. Кроме того, на фоне приема клоназепама отмечалось статистически значимое повышение дневной сонливости и депрессии по сравнению с группой, получавшей мелатонин. Полисомнография объективизировала улучшение качества и восстановление физиологической структуры сна у пациентов с БП, получавших мелатонин. Также у пациентов из группы мелатонина отмечалось уменьшение числа REM-периодов без атонии ( $p = 0,00009$ ). Таким образом, сделан вывод о высокой терапевтической эффективности мелатонина в лечении нарушений сна при неосложненной деменцией БП.

На кафедре неврологии РМАПО и в Центре экстрапирамидных заболеваний нами было проведено исследование, целью которого являлась оценка влияния мелатонина на выраженность первичных нарушений сна и бодрствования у больных на ранних и развернутых стадиях БП. Кроме того, изучалось влияние

мелатонина на депрессивный и тревожный синдромы, показатели качества жизни и повседневной активности пациентов с БП; оценивался спектр побочных эффектов [17].

Исследование показало эффективность синтетического мелатонина (Мелаксен, таблетки по 3 мг) у пациентов с БП. На фоне ежедневного приема Мелаксена в дозе 3 мг/сут перед сном на протяжении 6 нед отмечалось улучшение качества и продолжительности сна у больных с разными стадиями БП. Наблюдалось улучшение сна по шкале PSQI ( $p < 0,05$ ) на 25 %, уменьшение дневной сонливости по шкале ESS на 9,1 %, аффективных нарушений по шкале депрессии Гамильтона ( $p < 0,005$ ) на 36 %, по шкале тревоги Тейлора на 5,3 %. Улучшение сна проявлялось в увеличении его продолжительности, уменьшении количества пробуждений и времени засыпания. У 78 % пациентов увеличилась продолжительность сна на  $1,5 \pm 0,5$  ч; у большинства больных (72 %) умень-

шилось количество пробуждений на 50 %, время засыпания на 56 %, снизилась частота эпизодов инсомний с 3 до 1 раза в неделю (61 %). Отмечалось значительное уменьшение количества кошмарных сновидений, вегетативных и дыхательных симптомов во время сна [17].

Таким образом, клинические наблюдения демонстрируют целесообразность назначения мелатонина (Мелаксен) на ранних и развернутых стадиях БП в целях коррекции нарушений сна: инсомнии, гиперсомнии и парасомнии. Мелатонин (Мелаксен) нормализует циркадные ритмы, обладает снотворным эффектом, хотя и не является в привычном смысле снотворным препаратом. Он обладает минимальным спектром побочных эффектов, хорошо переносится в различных возрастных группах, а его антиоксидантные, нейропротекторные и адаптогенные свойства открывают новые перспективы использования препарата при нейродегенеративных заболеваниях ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lees A.J., Blackburn N.A., Campbell V.L. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(6):512–9.
2. Van Hilten J.J., Weggeman M., van der Velde E.A. et al. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;5(3):235–44.
3. Poewe W. When a Parkinson's disease patient starts to hallucinate. *Pract Neurol* 2008;8(4):238–41.
4. Olson L.G., Ambrogetti A., Gyulay S.G. Prediction of sleep-disordered breathing by unattended overnight oximetry. *J Sleep Res* 1999;8(1):51–5.
5. Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Weiner W.J. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5(4):280–5.
6. Lees A.J., Blackburn N.A., Campbell V.L. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(6):512–9.
7. Stocchi F., Brusa L., Vacca L. et al. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2000;7(Suppl 4):21–5.
8. Kaynak D., Kiziltan G., Kaynak H. et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005;12(3):199–207.
9. Tan D.X., Manchester L.C., Hardeland R. et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autacoid, a paracoid and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res* 2003;34(1):75–8.
10. Ianaş O., Olinescu R., Bădescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. *Endocrinologie* 1991;29(3–4):147–53.
11. Holliman B.J., Chyka P.A. Problems in assessment of acute melatonin overdose. *South Med J* 1997;90(4):451–3.
12. Dowling G.A., Mastick J., Colling E. et al. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2005;6(5):459–66.
13. 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(4):281–4.
14. 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(3):507–11.
15. 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(3):235–9.
16. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройства сна при несложной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2012;(12):26–30.
17. Федорова Н.В., Никитина А.В., Губанова Е.Н. Роль мелатонина в терапии первичных нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. *Consilium Medicum Неврол* 2012;(2):84–90.