

Утомляемость и инсомния при болезни Паркинсона: общие механизмы и пути коррекции

М.Р. Нодель

В статье приведены современные представления о недвигательных симптомах болезни Паркинсона (БП) – утомляемости и нарушениях сна (инсомниях). Подробно освещены данные автора и мировой литературы о роли утомляемости и инсомнии в ухудшении качества жизни больных, страдающих БП, приводится информация о частоте встречаемости данных расстройств на разных стадиях заболевания. Высказывается концепция патофизиологической неоднородности утомляемости на разных стадиях БП. Обсуждаются современные подходы к терапевтической коррекции утомляемости и инсомнии при БП. Приводятся данные контролируемых исследований эффективности применения мелатонина для лечения инсомний при БП, включая результаты собственного исследования автора. Сделан вывод о возможности уменьшения проявлений утомляемости на фоне терапии мелатонином преимущественно у пациентов на 3-й и 4-й стадиях заболевания. Подчеркивается перспективность выявления общих эффективных подходов к коррекции различных симптомов БП в плане ограничения полипрагмазии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, недвигательные симптомы, утомляемость, инсомния, качество жизни, мелатонин.

Согласно современным представлениям, болезнь Паркинсона (БП) является мультисистемным заболеванием, которое отличается клиническим полиморфизмом и проявляется широким спектром двигательных и недвигательных симптомов. В течение последнего десятилетия активно изучаются клинические, патофизиологические аспекты недвигательных расстройств при БП – эмоционально-аффективных, когнитивных, поведенческих, сенсорных, вегетативных нарушений. Внимание неврологов к этой проблеме объясняется результатами исследований, уточняющими влияние двигательных и недвигательных проявлений БП на качество жизни пациентов.

По данным масштабного популяционного исследования качества жизни при БП, с оценкой качества жизни более тесно связан суммарный показатель недвигательных нарушений, чем суммарная оценка двигательных симптомов заболевания [1]. Депрессия является наиболее хорошо подтвержденным фактором низкого качества жизни пациентов. Активно обсуждается также роль утомляемости и инсомнии как симптомов, значимо ухудшающих качество жизни пациентов с БП.

Несмотря на отсутствие стандартизированной дефиниции, под утомляемостью понимают ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную физическую и социальную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, нарушением двигательных функций вследствие симптомов БП [2]. Утомляемость как редкий симптом БП упоминается в классическом труде М.М. Hoehn и M.D. Yahr, опублико-

ванном в 1967 г. [3]. Клинические исследования последних 5–10 лет показали, что данный феномен не является редким и встречается в среднем у 33–58% пациентов с БП, что превышает по крайней мере в два раза его частоту в возрастной популяции здоровых лиц [4]. По результатам нашего недавнего исследования, частота утомляемости у пациентов с БП составляет 66% [5]. По данным нашего предыдущего исследования, 64% пациентов считают утомляемость одним из трех наиболее ограничивающих повседневную жизнь проявлений болезни [6].

Частота нарушений сна при БП по данным литературы варьирует от 40 до 98% [7]. При этом она в 1,5–3,5 раза выше, чем в аналогичной возрастной популяции или при ряде других хронических заболеваний [7]. По нашим данным, наиболее частым проявлением инсомнии являются ночные пробуждения (фрагментация сна). У 55% пациентов отмечалось до двух пробуждений за ночь, а у 31% больных – более двух пробуждений. Пресомнические расстройства в виде нарушений засыпания (от трех раз в неделю и более) отмечались у 34% пациентов. Ранние пробуждения (раньше 5 ч утра) с частотой от трех раз в неделю и более наблюдались у 48% пациентов [7].

Диагностика утомляемости затрудняется субъективностью этого симптома, отсутствием объективных критериев диагностики, а также инструментальных методов ее оценки. Четко отграничить утомляемость от проявлений гипокинезии, депрессии, дневной сонливости не всегда легко. В ряде случаев выделяют периферическую и центральную утомляемость. Периферическая, или мышечная, утомляемость возникает при повторном мышечном сокращении. Этот вариант утомляемости может быть оценен относительно объективно уменьшением силы сокращения мышц или невозможностью осуществлять повторные движения. Под центральной утомляемостью понимают ощущение утомления, слабости,

Марина Романовна Нодель – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

физического и/или психического истощения. Помимо этого иногда рассматривают физическую и психическую утомляемость. Под физической утомляемостью понимают ощущение физического истощения или отсутствия энергии для поддержания физической активности, а под психической – уменьшение способности выполнения задач, требующих поддержания активности когнитивных функций [8].

У пациентов с БП отмечена большая степень периферической утомляемости в сравнении с возрастной группой контроля. Однако объективные оценки утомляемости не совпадают с субъективным ощущением – физической утомляемостью [8]. Разные аспекты утомляемости не всегда легко дифференцировать клинически. Диагностику и количественную оценку утомляемости облегчает специализированная шкала оценки утомляемости при БП – Parkinson Fatigue Scale 16 (PFS-16), разработанная R.G. Brown et al. [9].

Диагностика инсомнии требует внимательного сбора анамнеза с уточнением характера и степени выраженности пре-, интра- или постсомнических расстройств. Принимая во внимание многофакторность инсомнии, необходим анализ возможного вклада в те или иные проявления нарушений сна двигательных симптомов, эмоциональных, сенсорных, нейроурологических расстройств. Количественная оценка расстройств сна и возможных факторов его нарушения (парестезий, дистонии, никтурии и др.) включена в специализированную аналоговую шкалу оценки сна при БП (PDSS – Parkinson's Disease Sleep Scale), разработанную K.R. Chaudhuri et al. [10].

Негативное воздействие утомляемости на качество жизни пациентов было продемонстрировано в нескольких исследованиях [2, 11]. По данным K. Herlofson и P. Larsen, у пациентов с утомляемостью показано ухудшение не только двигательных аспектов качества жизни, но и эмоционального благополучия, социальных контактов [4]. В работах, посвященных оценке влияния различных симптомов БП на качество жизни пациентов, значение инсомнии варьирует от ведущего фактора ее ухудшения до невысокой степени значимости [11, 12]. По данным российского исследования медицинских и социальных аспектов БП в качестве независимых факторов, определяющих показатели качества жизни, помимо двигательных нарушений, отмечены деменция, депрессия и нарушения сна [13].

Противоречивость данных, в частности, в отношении клинической значимости инсомнии, возможно, частично обусловлена разнородностью популяции обследованных пациентов, поэтому представляют интерес работы, оценивающие влияние нервно-психических нарушений (НПН) на качество жизни с учетом стадии БП. По результатам обследования 104 пациентов с недавно установленным диагнозом БП, проведенного G.W. Duncan et al., из спектра не двигательных симптомов БП значимое негативное влияние на качество жизни оказывает утомляемость наряду с депрессией, тревогой, нарушением внимания и памяти [14]. Согласно исследованию D.A. Gallagher et al. 94 пациентов на разных стадиях, утомляемость и нарушения сна наряду

с депрессией негативно влияют на качество жизни пациентов на начальных 1–2-й стадиях БП [12]. По данным исследования качества жизни Z. Qin et al. на примере группы, состоявшей из 391 пациента, было показано, что депрессия, нарушения сна и утомляемость являются основными предикторами ухудшения качества жизни у пациентов на протяжении первых 5 лет заболевания [15]. В исследовании P. Valkovic et al. 100 пациентов с БП, корреляция между нарушениями сна, утомляемостью и оценкой качества жизни, наоборот, наблюдалась на развернутых и поздних 2,5–4-й стадиях БП по Хен–Яру [16].

Согласно нашему недавно проведенному исследованию 188 пациентов с БП на разных стадиях заболевания, утомляемость, нарушения сна, наряду с депрессией и тревогой, являлись ведущими факторами снижения самооценки качества жизни пациентов [17]. При уточнении влияния симптомов на отдельные аспекты качества жизни на разных стадиях заболевания были получены свидетельства ведущей роли утомляемости, нарушений сна наряду с депрессией и тревогой в самооценке ухудшения мобильности и повседневной активности на 1–3-й стадиях БП, т.е. на этапах заболевания, когда пациенты сохраняют функциональную независимость. Помимо этого была отмечена сильная корреляционная связь между оценками нарушений сна, утомляемости и ощущением эмоционального благополучия, социальных контактов, стигматизации (самооценка восприятия картины болезни другими людьми). Таким образом, мы получили доказательства ведущей роли инсомнии и утомляемости в самооценке основных составляющих качества жизни – повседневной активности, ощущения эмоционального и социального благополучия.

Высокая клиническая значимость инсомнии и утомляемости обосновывает необходимость их диагностики и соответствующей терапии у каждого пациента с установленным диагнозом БП. Вместе с тем подходы к терапии обсуждаемых нарушений, особенно утомляемости, нуждаются в дальнейшей разработке. Результаты влияния дофаминергической терапии на утомляемость довольно противоречивы. Эффективность амантадина при утомляемости, отмеченная ранее у пациентов с рассеянным склерозом (в сравнении с плацебо) при БП, насколько нам известно, не изучалась. Косвенные доказательства эффективности леводопы в отношении утомляемости были получены в результате плацебоконтролируемого исследования ELLDOPA (Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease), где сравнивалось влияние раннего и отложенного назначения леводопы у пациентов на начальных этапах БП. У пациентов из группы плацебо (в сравнении с пациентами, получающими леводопу) было зафиксировано более значительное нарастание тяжести утомляемости к 42-й неделе наблюдения [18]. Другим свидетельством роли дофаминергического дефицита при утомляемости являются данные об уменьшении физической утомляемости, оцененной при повторной кратковременной форсированной мышечной нагрузке при пальцевом теппинге, на фоне при-

ема разовой дозы леводопы в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.-S. Lou et al. [19]. В то же время в исследовании P.O. Valko et al. не было обнаружено корреляции утомляемости с суммарной дозой дофаминергических препаратов – леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). При сравнении пациентов, получавших монотерапию леводопой, с пациентами, находившимися на комбинированной терапии леводопой и АДР (ропинролом или прамипексолом), различий в частоте и тяжести утомляемости выявлено не было [20]. Ранее мы отмечали эффективность АДР прамипексола при утомляемости у пациентов с БП [6]. Отсутствие разработанных рекомендаций по терапии утомляемости обусловлено недостаточным пониманием патофизиологии этого расстройства.

В ряде исследований отмечена корреляция утомляемости со стадией БП, оценкой двигательных функций унифицированной шкалы оценки БП (УШОБП) [4, 18, 20], в других, наоборот, значимость этой связи не подтверждена [21]. Неоднозначны взаимоотношения утомляемости с другими НПН. Как известно, утомляемость является возможным проявлением депрессии и рассматривается в качестве одного из ее дополнительных диагностических критериев. В большинстве исследований, где оценивалась корреляционная связь между утомляемостью и депрессией, она подтверждается [4, 20, 21]. Наряду с этим в некоторых работах ассоциация утомляемости с депрессией не показана [22]. Высокая частота утомляемости у пациентов с БП без депрессии (32 и 43% соответственно) выявлена в исследовании G. Alves et al. и в работе van J.J. Hilten et al., что также свидетельствует в пользу того, что обсуждаемый феномен может являться самостоятельным симптомом заболевания [2, 23]. По результатам ряда исследований, утомляемость ассоциируется с нарушениями сна [23, 24]. В то же время по данным других работ эта связь не подтверждается [4, 22].

Противоречивость данных литературы позволила нам предположить патофизиологическую неоднородность утомляемости, как и ряда других НПН, на разных стадиях заболевания. Подтверждение данной концепции было получено нами в ходе недавно проведенного исследования 188 пациентов с диагнозом БП без деменции на 1–4-й стадиях заболевания (средний возраст $63,84 \pm 0,6$ года, стадия $2,6 \pm 0,3$, длительность БП $6,3 \pm 4,1$ года). Пациенты с утомляемостью статистически значимо не отличались от больных без этого симптома по тяжести двигательных симптомов БП согласно УШОБП. В результате исследования была показана статистически значимая положительная корреляционная связь между депрессией, утомляемостью и тревогой на 1–3-й стадиях БП. Наблюдалась тенденция к ослаблению силы корреляционной связи от 1-й ко 2-й и 3-й стадиям БП: на 1-й стадии $r > 0,9$ (соответствовала сильной связи), на 2-й стадии $r = 0,5–0,6$ (средней силы) и на 3-й стадии $r = 0,3–0,5$ (слабой–средней силы). По мере ослабления силы корреляционной связи утомляемости с депрессией и тревогой отмечено ее появление на 3-й стадии ($r = 0,36$) и усиление к 4-й стадии ($r = 0,69$) [5]. Таким образом, полученные данные

могут свидетельствовать о патофизиологической общности утомляемости и депрессии на начальных стадиях БП, а также о наличии общих механизмов утомляемости и инсомнии на развернутых и поздних стадиях заболевания. Не исключены и причинно-следственные взаимодействия в виде субъективного ощущения утомляемости вследствие низкого качества сна. Ранее мы отмечали связь утомляемости с нарушениями сна (количеством пробуждений) и симптомами, нарушающими сон, – ночными парестезиями в руках и ногах, акатизией в постели, неприятными сновидениями, болезненными ночными и утренними дистоническими спазмами/крампи [6]. Учитывая возможные общие патофизиологические механизмы утомляемости и инсомнии, представляет интерес поиск общих подходов к их терапии.

Одним из подходов к коррекции инсомнии является применение мелатонина. Мелатонин является гормоном эпифиза; эффективность препарата при инсомниях связывают в первую очередь с синхронизацией хронобиологических или циркадных ритмов. Полагают, что, воздействуя через MT_1 - и MT_2 -мелатонинергические рецепторы субталамического ядра (СТЯ) гипоталамуса, мелатонин ингибирует циркадные сигналы, способствующие поддержанию бодрствования [25]. Помимо СТЯ гипоталамуса, мелатонинергические рецепторы обнаружены в гиппокампе, стриатуме, хвостатом ядре, черной субстанции, покрывке мозга и ряде других структур мозга. Уменьшение мелатонинергических рецепторов в черной субстанции и миндалине у пациентов с БП в сравнении с группой контроля, возможно, объясняет один из патофизиологических механизмов нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования при этом заболевании [26]. Другим доказательством нарушения метаболизма мелатонина при БП являются результаты исследования, свидетельствующие об отсрочке ночного пика выделения мелатонина у пациентов с БП в сравнении с возрастной группой контроля [27]. Кроме того, отсрочка достижения пика секреции мелатонина была более значительной у больных, получавших препараты леводопы, в сравнении с возрастной группой контроля и пациентами на более ранних стадиях БП, не лечившихся леводопой [28].

Эффективность мелатонина у пациентов с инсомнией при БП была доказана в результате проведения небольших плацебоконтролируемых исследований за рубежом и ряда отечественных открытых исследований [29–32].

Ранее мы публиковали результаты собственного клинического наблюдения применения препарата мелатонина (Мелаксена) у 20 пациентов с БП (средний возраст $58,56 \pm 8,24$ года, длительность заболевания $4,44 \pm 3,46$ года, стадия БП $2,5 \pm 0,47$) [32]. Основным критерием включения в исследование являлось наличие нарушений засыпания и/или частых ночных пробуждений. Пациенты не включались в наблюдение при диагностике деменции, психотических нарушениях, приеме лекарственных препаратов, обладающих гипногенным действием (антидепрессантов с седативным эффектом, анксиолитиков). При решении вопроса о целесообразности назначения мелатонина у пациентов ис-

ключались симптомы и синдромы, которые могли являться ведущими причинами инсомнии, – недостаточная компенсация двигательных нарушений БП с проявлениями тяжелой ночной гипо- и брадикинезии, синдром беспокойных ног, проявления умеренной или тяжелой депрессии. Оценка эффективности терапии мелатонином у каждого пациента по методикам клинической оценки производилась до назначения мелатонина, а также через 4–8 нед его приема. Мелатонин назначался в дополнение к противопаркинсоническим препаратам в дозе 3 мг за 30–40 мин до отхода ко сну.

Клинически значимый эффект терапии был отмечен в виде улучшения субъективной оценки качества сна, сокращения кратности эпизодов нарушения засыпания в неделю, уменьшения длительности периода засыпания, сокращения ночных пробуждений. Кроме того, наблюдалось уменьшение ночной акатизии, сокращение пробуждений, которые пациенты связывали с позывами на мочеиспускание [32]. Следует отметить, что ранее мы не обнаружили положительной динамики в плане утомляемости на фоне терапии мелатонином. Принимая во внимание полученные нами данные о преимущественной связи утомляемости с инсомнией на развернутых и поздних стадиях БП, мы пересмотрели полученные ранее результаты путем исключения из анализируемых данных историй болезни пациентов на 1–2-й стадиях и дополнительного включения в обследование пациентов на 3-й стадии заболевания. Критерии включения и исключения пациентов из исследования, описанные ранее, были сохранены. Таким образом, итоговая обработка данных проводилась на основе результатов обследования 20 пациентов с БП (средний возраст $63,42 \pm 5,21$ года, длительность заболевания $6,23 \pm 2,35$ года, стадия БП $3,2 \pm 0,34$), принимавших Мелаксен в дозе 3 мг в сутки. В результате проведения второго этапа исследования и обработки полученных результатов с помощью критерия Стьюдента и критерия суммы рангов Вилкоксона, корреляционного анализа была подтверждена установленная ранее эффективность лечения в отношении основных проявлений инсомнии. Из 14 пациентов с утомляемостью до начала терапии у 11 было отмечено уменьшение ее выраженности. Динамика количественной оценки утомляемости по шкале PFS-16 была статистически значима. Так, до начала обследования средний балл по шкале составил $3,65 \pm 0,14$, после терапии – $3,21 \pm 0,12$ ($p < 0,05$). Уменьшение утомляемости проявлялось на 7–10-й дни приема препарата. Выявлена статистически значимая корреляция количественного значения динамики утомляемости с изменением суммарной оценки инсомнии по шкале сна PDSS ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности уменьшения проявлений утомляемости на фоне терапии мелатонином (Мелаксеном). Наши результаты о положительной динамике утомляемости на фоне приема мелатонина согласуются с данными недавно опубликованной работы В.К. Датиевой с соавт. [33]. Особенностью нашего наблюдения явилось

подтверждение эффективности лечения у пациентов на 3-й и 4-й стадиях БП. Однако не исключено, что отсутствие значимой динамики у пациентов на более ранних стадиях БП в предыдущем нашем исследовании было связано с недостаточной выборкой пациентов. Наличие корреляции динамики утомляемости с уменьшением тяжести инсомнии может свидетельствовать о причинно-следственной связи между низким качеством сна и проявлением утомляемости. Тем не менее не исключена роль нарушения хронобиологических ритмов в патофизиологии утомляемости у пациентов с БП. Мы полагаем, что вопросы уточнения патофизиологии утомляемости и подходов к терапии весьма актуальны при БП и требуют дальнейшего изучения. Кроме того, выявление общих эффективных подходов к коррекции разных симптомов БП является перспективным в плане ограничения полипрагмазии.

Список литературы

- Martinez-Martin P. et al. // *Mov. Dis.* 2011. V. 26. P. 399.
- van Hilten J.J. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1993. V. 56. P. 874.
- Hoehn M.M., Yahr M.D. // *Neurology.* 1967. V. 17. P. 427.
- Herlofson K., Larsen J.P. // *Acta Neurol. Scand.* 2003. V. 107. P. 7.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Гетерогенность нервно-психических нарушений при болезни Паркинсона // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2014. С. 79–85.*
- Нодель М.Р. // *Журн. неврол. психиатр.* 2009. № 9. С. 23.
- Нодель М.Р. и др. // *Неврол. журн.* 2014. № 4. С. 19.
- Lou J.-S. et al. // *Mov. Disord.* 2001. V. 16. P. 190.
- Brown R.G. et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005. V. 11. P. 49.
- Chaudhuri K.R. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002. V. 73. P. 629.
- Barone P. et al. // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 1641.
- Gallagher D.A. et al. // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 2493.
- Гехт А.Б., Попов Г.Р. Медицинские и социальные аспекты болезни Паркинсона // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2014. С. 221–227.*
- Duncan G.W. et al. // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 195.
- Qin Z. et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009. V. 15. P. 767.
- Valkovic P. et al. // *ISRN Neurol.* 2014. V. 9. P. 15.
- Нодель М.Р. // *Неврол. журн.* 2015. № 1. В печати.
- Schiffitto G. et al. // *Neurology.* 2008. V. 71. P. 481.
- Lou J.-S. et al. // *Mov. Disord.* 2003. V. 10. P. 1108.
- Valko P.O. et al. // *Eur. J. Neurol.* 2010. V. 17. P. 1428.
- Kang S.Y. et al. // *Eur. Neurol.* 2013. V. 70. P. 59.
- Shulman L.M. et al. // *Mov. Disord.* 2001. V. 16. P. 507.
- Alves G. et al. // *Neurology.* 2004. V. 63. P. 1908.
- Metta V. et al. // *Parkinsons Dis.* 2011. V. 12. P. 52.
- Srinivasan V. et al. // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011. V. 4. P. 297.
- Adi N. et al. // *Med. Sci. Monit.* 2010. V. 16. P. BR61.
- Bordet R. et al. // *Clin. Neuropharmacol.* 2003. V. 26. P. 65.
- Fertl E. et al. // *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1993. V. 5. P. 227.
- Dowling G. et al. // *Sleep Med.* 2005. V. 6. P. 459.
- Федорова Н.В. и др. // *Consilium Medicum. Неврол. ревматол.* 2012. № 2. С. 2.
- Литвиненко И.В. и др. // *Журн. неврол. психиатр.* 2012. № 12. С. 26.
- Нодель М.Р. // *Неврол. Нейропсихиатр. Психосом.* 2013. № 2. С. 29.
- Датиева В.К. и др. // *Неврол. и психиатр.* 2013. № 7. С. 77.