

М.: Миклош, 2006; 216 с.

8. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002; 608 с.

9. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол журн 2006; 11(прил. 1): 4–12.

10. Brown J.W. Language, cognition and the thalamus. Conf Neurol (Basel) 1974; 36(1):33–60.

11. Буклина С.Б., Шабалов В.А. Нейропсихологические исследования пациентов с болезнью Паркинсона, перенесших стереотаксические воздействия на подкорковых ядрах. Вopr нейрохир 2003; 4:32–7.

12. Виллки И., Лайтинен Л.В. Влияние разрушения таламических образований на

сложное восприятие и память. Физиол человека 1977; 3(5):868–73.

13. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. 2-е изд. М., 1969.

14. Тонконогий И.М. Введение в клиническую нейропсихологию. Л.: Медицина, 1973; 256 с.

15. Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования. СПб.: Речь, 2005; 400 с.

16. Блейхер В.М., Крук И.В. Патопсихологическая диагностика. Киев, 1986.

17. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста. СПб.: Питер, 2008; 320 с.

18. Микадзе Ю.В., Меликян З.А., Потапов А.А., Зайцев О.С. Структура дефекта при черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести и динамика его изменения спус-

тя 3 и 6 месяцев (нейропсихологическое исследование). В кн.: Наследие А.Р. Лурии в современном научном и культурно-историческом контексте: К 110-летию со дня рождения А.Р. Лурии. Сост. Н.К. Корсакова, Ю.В. Микадзе. М.: МГУ, 2012; 107–28.

19. Mikadze Y.V. Metasyndrome analysis in Neuropsychology. 6th World Congress for Neurorehabilitation. In: Medimond International Proceedings. V. Hömberg, H. Binder (eds). Vienna, 2010; 71–5.

20. Mikadze Y.V. Methodology of neuropsychological assessment: qualitative (metasyndromal analysis of cognitive deficit structure) and quantitative (psychometric estimate) aspects. In: Psychology in Russia: State of the Art. Yu.P. Zinchenko, V.F. Petrenko (eds). Moscow, 2011; 61–7.

М.Р. Нодель

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Современные возможности терапии нарушений сна при болезни Паркинсона

В статье приведены особенности клиники и патофизиологии нарушений сна и бодрствования у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Освещены современные представления о роли хронобиологических механизмов в регуляции сна и бодрствования при БП. Представлены результаты наблюдения 20 пациентов с диагнозом БП без деменции с субъективными нарушениями ночного сна (возраст — $58,56 \pm 8,24$ года, длительность заболевания — $4,44 \pm 3,46$ года, стадия БП — $2,5 \pm 0,47$). В дополнение к противопаркинсоническим препаратам назначался мелатонин в дозе 3 мг/сут. Оценка эффективности терапии по методикам клинической оценки проводилась до назначения мелатонина, а также через 4–8 нед приема препарата. Результатом терапии явилось улучшение характеристик сна по данным специализированных опросников у 17 (85%) пациентов. Положительный эффект терапии по динамике показателей шкалы оценки сна при БП (PDSS) проявился субъективным улучшением качества сна, уменьшением затруднений при засыпании, сокращением общего количества ночных пробуждений, снижением выраженности двигательного беспокойства в постели, напоминающего акатизию, сокращением частоты пробуждений, которые пациенты связывали с позывами к мочеиспусканию ($p < 0,05$).

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, инсомния, мелатонин (мелаксен).

Контакты: Марина Романовна Нодель nodell_m@yahoo.com

Current possibilities of therapy for sleep disorders in Parkinson's disease

M.R. Nodel

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper presents the specific features of the clinical presentation and pathophysiology of sleep and awakening disorders in patients with Parkinson's disease (PD). It covers the current views of the role of chronobiological mechanisms in the regulation of sleep and awakening in PD. The results of a follow-up of 20 patients (aged 58.56 ± 8.24 years) diagnosed with PD without dementia with subjective nocturnal sleep disorders (disease history was 4.44 ± 3.46 years; PD stage, 2.5 ± 0.47) are given. In addition to antiparkinsonian drugs, melatonin was given in a dose of 3 mg/day. The efficiency of the therapy was evaluated by clinical assessment procedures before and 4–8 weeks after administration of the drug. The therapy outcome was better sleep characteristics in 17 (85%) patients, as evidenced by specialized questionnaires. The positive therapeutic effect as judged by the changes in Parkinson's disease sleep scale scores was shown by improvement of subjective sleep quality, reductions in awakening difficulties, in the total number of nocturnal awakening, in the degree of restlessness in bed, which mimics akathisia, and in the frequency of awakenings that were associated by the patients with urges to urinate ($p < 0.05$).

Key words: Parkinson's disease, insomnia, melatonin (melaxen).

Contact: Marina Romanovna Nodel nodell_m@yahoo.com

Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона (БП) находятся в фокусе внимания исследователей в связи с накоплением многочисленных свидетельств их важной роли в поддержании качества жизни пациентов. Однако в силу недостаточной осведомленности пациентов, а нередко и практических неврологов о причинно-следственной связи нарушений сна и проявлений БП эти расстройства часто остаются за рамками обсуждаемых вопросов, вследствие чего не диагностируются, а больные не получают соответствующую терапию. Несмотря на расширение представлений об особенностях нарушений сна у пациентов с БП, подходы к их терапии представляются сложной проблемой. В силу многофакторности патогенеза этих расстройств при БП врач должен подобрать оптимальную схему терапии с учетом ведущего патогенетического фактора, нарушающего сон в каждом конкретном случае [1–4].

Нарушения сна встречаются в среднем у 60–98% пациентов с БП, что превышает частоту этих расстройств при других нейродегенеративных заболеваниях. Наиболее частым и значимым нарушением, ухудшающим повседневную активность пациентов с БП, является инсомния. Ведущие проявления инсомнии — затруднения засыпания и частые пробуждения (фрагментарность сна), приводящие к снижению общей продолжительности и эффективности сна [5–9]. Нарушения сна могут предшествовать двигательным и другим недвигательным симптомам БП, однако их встречаемость в целом возрастает по мере увеличения длительности и степени тяжести БП [2, 5–8].

По данным нашего предыдущего клинического исследования, частые ночные пробуждения (более 2 раз за ночь) и ранние утренние пробуждения отмечаются более чем у 80% пациентов, нарушения засыпания несколько реже — у 63,5%. По самооценке пациентов, наиболее распространенными причинами нарушений засыпания являлись сенсорные расстройства (боли/парестезии в теле); ощущения, напоминающие акатизию (двигательное беспокойство, необходимость часто менять положение тела в постели); тремор, проявления гипокинезии/ригидности. У пациентов с нарушениями засыпания отмечены более высокие частота и степень тяжести проявлений депрессии и тревоги. Среди причин ночных пробуждений чаще наблюдались гипокинезия/ригидность и позывы к мочеиспусканию. Как наиболее значимые причины ранних утренних пробуждений указывались позывы к мочеиспусканию, дрожание, реже — дистонические спазмы и крампи [2].

Таким образом, клинически значимыми причинами нарушений ночного сна являются симптомы паркинсонизма, дистонические мышечные спазмы или крампи, сенсорные, эмоциональные расстройства, двигательное беспокойство (акатизия), никтурия. Следует отметить, что усиление симптомов паркинсонизма, дистонии в ночное время особенно характерно для пациентов с двигательными флуктуациями и является начальным проявлением феномена «изнашивания дозы». Ночные боли и другие неприятные сенсорные феномены при БП гетерогенны и могут быть следствием как скелетно-мышечных нарушений на фоне двигательных симптомов заболевания, так и вовлеченности центральных механизмов в результате участия базальных ганглиев и дофамина в антиноцицепции и модуляции боли. Акатизия в виде неприятного чувства внутреннего двигательного беспокойства, потребности двигаться или менять

позу является одним из симптомов развернутых стадий БП, появление которого связывают с дисфункцией мезокортикального дофаминергического пути. Никтурия отмечается более чем у половины пациентов с БП лишь с незначительным преобладанием у мужчин. Однако наряду с нейрогенными нарушениями мочеиспускания (гиперактивностью детрузора, диссинергией детрузора и сфинктера), обусловленными, вероятно, дегенерацией дофаминергических нейронов мостового центра мочеиспускания при БП, учащенные позывы к мочеиспусканию могут являться не причиной, а следствием нарушения сна.

Изменения структуры сна при БП также могут быть связаны с нарушениями дыхания во сне (апноэ), синдромом «беспокойных ног» (СБН) и часто ассоциированными с ним периодическими движениями конечностей (повторными стереотипными движениями ног во сне). Во время сна апноэ и СБН встречаются при БП примерно у 20% больных, что превышает частоту этих расстройств в общей популяции. Следует отметить, что возникновение апноэ во сне у пациентов с БП в отличие от возрастной популяции не зависит от индекса массы тела [7].

Патофизиология нарушений сна при БП многофакторна и продолжает уточняться. Помимо вторичных факторов их возникновения — двигательных, сенсорных, эмоциональных, психических симптомов БП, никтурии, воздействия фармакотерапии, значимая роль отводится так называемым первичным факторам, к которым относят патологический нейродегенеративный процесс, приводящий к дисфункции структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования. Как известно, в модуляцию цикла сон — бодрствование вовлечены различные нейромедиаторные системы. Согласно концепции, предложенной С.В. Saper и соавт. [10], ключевыми структурами, поддерживающими сон, являются ГАМКергические нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса, которые ингибируются во время бодрствования активностью гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса. К компонентам восходящей активирующей системы относят серотонинергические нейроны дорсального ядра шва и норадренергические нейроны голубоватого пятна ствола мозга, холинергические нейроны педункулопонтинного ядра и латеродорсального ядра покрышки ствола мозга, а также дофаминергические нейроны черной субстанции и покрышки мозга [10, 11]. Дегенерация дорсального ядра шва, голубоватого пятна, педункулопонтинного ядра ствола мозга с развитием соответствующих нейромедиаторных расстройств, которые могут способствовать нарушению сна и бодрствования, согласно популярной концепции Н. Vraak и соавт. [12], наблюдается при БП еще в ранней додвигательной стадии. В основу теории о патоморфологических стадиях заболевания положены данные о распределении телец Леви в структурах головного мозга, полученные при сопоставлении паттерна иммунореактивности α -синуклеина при БП и в группе контроля по данным аутопсии [12].

В регуляции механизмов, обеспечивающих смену сна и бодрствования, значимая роль отводится хронобиологическим (циркадным) ритмам, которые еще не полностью изучены. В синхронизации циркадных ритмов активное участие принимают супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса и гормон эпифиза мелатонин. СХЯ гипоталамуса получает афферентную стимуляцию от фоторецепторов сет-

чатки через ретиногипоталамический тракт, гистаминергические нейроны туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса посредством серотонинергических и холинергических проекций [13]. Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать, что циркадные сигналы, генерируемые СХЯ, участвуют в поддержании как бодрствования, так и ночного сна [10]. Полагают, что мелатонин, воздействуя через МТ₁- и МТ₂-мелатонинергические рецепторы СХЯ, ингибирует циркадные сигналы, способствующие поддержанию бодрствования [11]. Биосинтез мелатонина увеличивается в темное время суток и угнетается в дневные часы. Афферентация от фоторецепторов, способствующая угнетению синтеза мелатонина, передается через ретиногипоталамический тракт в СХЯ, затем через интермедиолатеральный клеточный ствол спинного мозга и верхний шейный ганглий по постганглионарным симпатическим волокнам в эпифиз [13].

Снижение секреции мелатонина наряду с отсрочкой достижения пика секреции отмечается у пожилых пациентов с инсомнией в сравнении с аналогичной возрастной популяцией без нарушений сна. У пациентов с БП также выявлено смещение ночного пика выделения мелатонина, развивающееся, возможно, по мере прогрессирования БП, увеличения длительности заболевания и терапии леводопой [14]. Так, отсрочка достижения пика секреции мелатонина была отмечена у больных, получавших препараты леводопы, в сравнении с возрастной группой контроля и пациентами с ранними стадиями БП без соответствующей терапии [15]. Наряду с этим у пациентов с двигательными флуктуациями наблюдаются более значительные изменения ритма выделения мелатонина, чем у больных со стабильным эффектом препаратов леводопы [14].

Физиологическое действие мелатонина осуществляется через взаимодействие с G-протеином МТ₁- и МТ₂-мелатонинергических рецепторов. Помимо СХЯ гипоталамуса, рецепторы обнаружены в гиппокампе, стриатуме, хвостом ядра, черной субстанции, покрышке мозга и ряде других структур мозга. Выявленное в недавнем исследовании сокращение числа 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 [16].

Для разработки адекватной тактики терапии инсомнии при БП в каждом индивидуальном случае требуется анализ возможных причин нарушения сна. Прием гипнотиков в целом не показан из-за хронического характера нарушений сна при БП. Наличие у пациента затруднений засыпания или пробуждений на фоне тремора, трудностей при поворотах в постели, болезненных дистонических спазмов или крампи указывает на недостаточную коррекцию двигательных симптомов БП и является показанием для усиления дофаминергической терапии. Положительного эффекта можно добиться благодаря увеличению ночной дозы стандартного препарата леводопы, замене стандартного препарата леводопы на комбинированный с ингибитором катехол-О-метилтрансферазы энтакапоном, назначению агониста дофаминовых рецепторов длительного действия (примипексола, ропинирола, ротиготина). Для коррекции инсомнии, обусловленной депрессией и тревогой, могут использоваться антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного за-

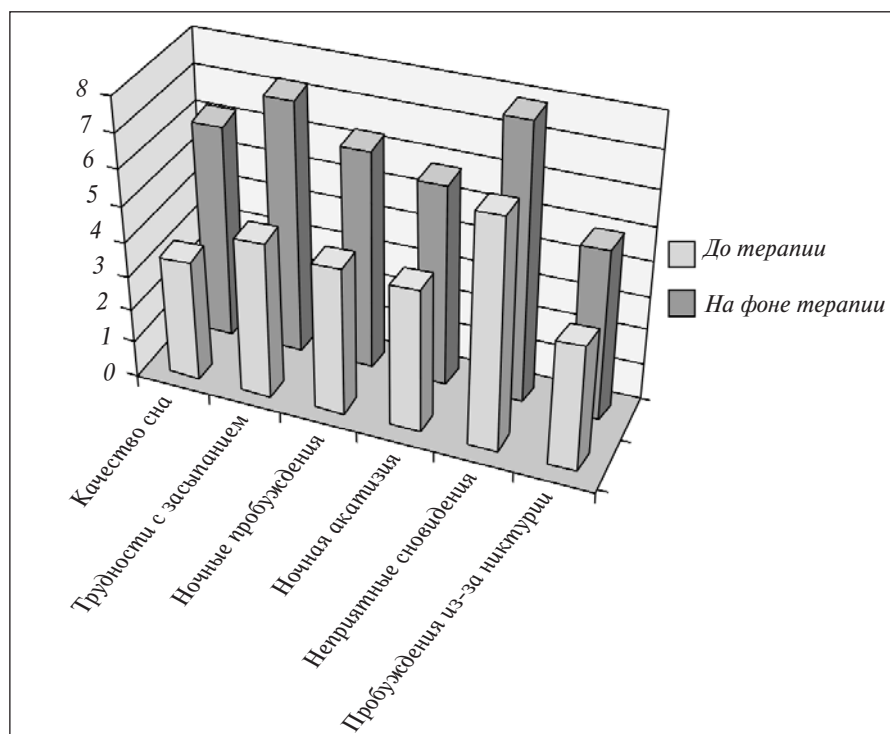
хвата серотонина с седативным эффектом (например, миансерин 30 мг на ночь, тразодона гидрохлорид 100–150 мг на ночь). В случае ухудшения сна на фоне психотической симптоматики (ночное возбуждение, галлюцинации, страхи) целесообразно назначение атипичных нейролептиков на ночь (азалептин 12,5–25 мг, кветиапин 25–50 мг) [17].

Наряду с коррекцией клинически значимых вторичных факторов (двигательные, сенсорные, эмоциональные, психотические, урологические симптомы), нарушающих сон, направлением терапии инсомнии при БП является воздействие на нарушения суточных ритмов сна и бодрствования, обусловленные возрастом и прогрессированием заболевания, путем назначения мелатонина.

Для оценки влияния мелатонина (мелаксен) на проявления инсомнии у пациентов с БП на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (Университетской клинической больницы № 3) было проведено открытое клиническое наблюдение.

Пациенты и методы. В наблюдение было включено 20 пациентов (12 женщин и 8 мужчин) с диагнозом БП. Средний возраст — 58,56±8,24 года, длительность заболевания — 4,44±3,46 года, стадия БП — 2,5±0,47. Основными критериями включения в наблюдение, помимо диагноза БП, являлись субъективные нарушения ночного сна. В наблюдение не включали пациентов с деменцией, психотическими нарушениями или принимавших препараты, оказывающие гипногенное действие (антидепрессанты с седативным эффектом, анксиолитики). При решении вопроса о целесообразности назначения мелатонина исключались симптомы и синдромы, которые могли быть ведущими причинами инсомнии: недостаточная компенсация двигательных нарушений при БП с проявлениями тяжелой ночной гипобрадикации, СБН, умеренная или тяжелая депрессия. Одним из дополнительных условий включения пациентов в группу наблюдения являлся прием противопаркинсонических препаратов в стабильной дозе в течение не менее 1 мес до назначения мелатонина и на протяжении всего периода наблюдения. Оценка эффективности терапии мелатонином у каждого пациента по методикам клинической оценки проводилась до назначения мелатонина, а также через 4–8 нед его приема. Мелатонин назначали в дополнение к противопаркинсоническим препаратам в дозе 3 мг за 30–40 мин до отхода ко сну. При появлении нежелательных явлений на фоне терапии или недостаточной эффективности доза препарата корректировалась — 1,5–6 мг в день однократно. Для оценки двигательных нарушений применялись оценка стадии БП (по Хен — Яру); унифицированная шкала оценки БП (УШОБП, разделы «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции»); шкала оценки сна при БП (PDSS — аналоговая шкала самооценки нарушений сна и симптомов, связанных со сном) [18]; опросник депрессии Бека; опросник тревоги Спилбергера; опросник оценки сна и сонливости, позволяющий уточнить субъективную оценку качества сна и сонливости; опросник сонливости Эпворта [19]; шкала оценки утомляемости при БП (PFS-16) [20]; шкала оценки качества жизни пациентов с БП (PDQ-39) [21].

Достоверность динамики показателей количественных шкал на фоне терапии оценивалась с помощью теста маргинальной гомогенности (Marginal Homogeneity Test). Для анализа связи между показателями использовался коэффициент Спирмена.



Динамика нарушений ночного сна на фоне терапии мелатонином (шкала PDSS).
Большее значение по шкале соответствует меньшей тяжести симптома

Результаты исследования. Перед началом терапии мелатонином субъективные нарушения качества сна отмечались у 20 (100%) пациентов, при этом в структуре инсомнических проявлений немного доминировали частые (более 2 раз за ночь) пробуждения — у 17 (85%) пациентов, чуть реже наблюдались нарушения засыпания — у 13 (65%). Повышенная дневная сонливость имела у 12 (60%) пациентов, из них у 4 (20%) — умеренной степени (от 5 до 10 баллов) и у 8 (40%) — выраженной степени (более 10 баллов по шкале Эпворта).

В результате терапии в 17 (85%) случаях улучшились характеристики сна по субъективной оценке пациентами качества ночного сна и данным специализированных опросников. В 2 случаях потребовалась отмена препарата в связи с развитием незначительных нежелательных явлений. У одной пациентки отмена терапии ассоциировалась с развитием повторной ночной панической атаки (связь с приемом мелатонина возможна), у другой — с появлением кошмарных сновидений (связь с приемом мелатонина вероятна). Недостаточный эффект терапии наблюдался у 1 пациента и отчасти мог быть обусловлен исходно высоким уровнем тревожности. Положительный эффект терапии, оцененный по динамике показателей PDSS, достигший степени статистической значимости, проявился субъективным улучшением качества сна, уменьшением затруднений при засыпании ($p < 0,001$), сокращением частоты ночных пробуждений ($p < 0,05$; см. рисунок). Об улучшении качества сна сообщили 15 (75%) пациентов. Сокращение длительности периода засыпания отмечалось у всех 13 пациентов с соответствующими расстройствами, завершивших программу обследования. Снижение частоты ночных и ранних утренних пробуждений наряду с умень-

шением длительности повторных засыпаний в случае пробуждения выявлено у 13 из 15 завершивших обследование пациентов с соответствующими расстройствами. В ходе наблюдения отмечено статистически значимое сокращение кратности эпизодов нарушения засыпания в неделю с $3,12 \pm 0,8$ до $2,0 \pm 1,06$ балла ($p < 0,05$). Так, если до начала терапии затруднения при засыпании возникали в среднем 3–4 раза в неделю, то на фоне терапии пациенты отмечали их лишь 1–2 раза в неделю. Статистически достоверный положительный результат терапии мелатонином проявился также в виде уменьшения выраженности двигательного беспокойства в постели, напоминающего акатизию, сокращения количества пробуждений, которые пациенты связывали с позывами к мочеиспусканию (шкала PDSS, $p < 0,05$; см. рисунок).

На фоне терапии у 7 пациентов, завершивших обследование, отмечалось уменьшение избыточной сонливости, у 2 — ее умеренное усиление, у 7 больных выраженность

сонливости не изменилась. Таким образом, несмотря на снижение среднего показателя сонливости (до лечения — $9,40 \pm 5,6$, после лечения — $7,45 \pm 4,89$), результаты не достигли степени статистической значимости. В ходе наблюдения не зарегистрирована статистически значимая динамика показателей эмоциональной и мотивационной сферы — проявлений депрессии, тревоги, утомляемости. Клинически значимым результатом терапии явилось достоверное улучшение суммарного показателя качества жизни и показателя подраздела «Телесный дискомфорт» ($p < 0,05$) соответствующей шкалы.

Для уточнения возможных предикторов эффективности терапии мелатонином был проведен корреляционный анализ связи динамики нарушений сна с основными анамнестическими и клиническими данными. При этом статистически значимая корреляция положительной динамики нарушений сна с полом, возрастом, возрастом начала и длительностью БП, продолжительностью нарушений сна, показателями тяжести двигательных нарушений (стадия, суммарные показатели УШОБП), депрессией, утомляемостью в ходе наблюдения не обнаружена.

Эффект терапии мелатонином наступал в среднем через 5–7 дней регулярного приема препарата. Терапия переносилась хорошо за исключением 2 упомянутых случаев отмены препарата. У 2 пациентов отмечена умеренная сонливость, которая исчезла при уменьшении дозы до 1,5 мг на ночь.

При отмене препарата эффективность терапии сохранялась в течение последующих 2–12 нед. При возобновлении нарушений сна на фоне отмены мелатонина эффекта терапии в большинстве случаев удавалось вновь достичь благодаря приему меньшей поддерживающей дозы — 1,5 мг/сут.

Обсуждение. В нашем наблюдении продемонстрирована высокая эффективность мелатонина у пациентов с БП и нарушениями сна. Клинически значимый эффект терапии проявился в улучшении субъективного ощущения качества сна, снижении частоты и тяжести эпизодов нарушения засыпания, сокращении количества ночных пробуждений. Коррекция инсомнии нашла отражение в улучшении показателей качества жизни пациентов. Достаточно высокая эффективность лечения, по нашему мнению, обусловлена тщательным отбором пациентов с исключением самых частых вторичных причин инсомнии, связанных с симптомами БП, в первую очередь ночной гипоксии и депрессии. Результаты нашего наблюдения можно рассматривать как косвенное подтверждение значимой роли хронобиологических нарушений в патофизиологии нарушений сна при БП и терапевтического потенциала мелатонина в их коррекции. По данным нашей работы, эффективность мелатонина не зависит от возраста, длительности и степени тяжести БП, а также продолжительности инсомнических расстройств, что расширяет возможности применения препарата.

Достоверное снижение выраженности двигательного беспокойства в постели, напоминающего акалатию, вероятно, обусловлено увеличением продолжительности сна. Представляют интерес полученные данные о сокращении количества пробуждений, которые пациенты связывали с позывами к мочеиспусканию. Наши результаты подтверждают наблюдения, свидетельствующие о том, что учащенные позывы к мочеиспусканию могут быть не причиной, а следствием нарушений сна.

В ходе нашей работы получены неоднозначные данные об изменении дневной сонливости, что косвенно подтверждает гетерогенность этого синдрома при БП. У большинства пациентов с исходной избыточной сонливостью отмечалось ее уменьшение, что указывает на тесную взаимосвязь фаз цикла сон — бодрствование. Однако отсутствие изменений сонливости наряду с улучшением сна у отдельных пациентов подтверждают результаты предыдущих исследований (в том числе нашего), свидетельствующие о том, что в ряде случаев сонливость является самостоятельным феноменом БП, не связанным с ночным сном [2, 22].

Отсутствие динамики проявлений депрессии, возможно, обусловлено ее невысоким исходным уровнем у отобранных для наблюдения пациентов. Мы не выявили динамику утомляемости на фоне улучшения качества сна, что несколько противоречит обнаруженной нами ранее корреляции тяжести утомляемости с показателями инсомнии [23]. По-видимому, это объясняется многофакторностью патогенеза данного феномена у пациентов с БП. Кроме того, следует принимать во внимание относительную немногочисленность обследованных пациентов.

Представляют интерес наблюдения за сохраняющимся эффектом лечения в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата. Можно предположить, что долгосрочность эффекта обусловлена функциональной перестройкой в многокомпонентных, многоуровневых системах регуляции сна, инициирующим фактором которой являлась терапия мелатонином.

Большинство клинических исследований эффективности терапии мелатонином при инсомнии проводилось в группах пожилых пациентов. Согласно данным метаанализа, многочисленные контролируемые исследования эф-

фективности препарата с использованием полисомнографии свидетельствуют о нормализации ночного сна благодаря умеренному, но клинически и статистически значимому сокращению периода засыпания, повышению эффективности сна и увеличению его общей длительности [24, 25]. Помимо положительного воздействия мелатонина на проявления инсомнии, отмечена его эффективность при парасомнии — синдроме нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (НПФСБДГ) в виде уменьшения двигательной активности во время сна, увеличения длительности фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ) [26].

Эффективность мелатонина у пациентов с БП была подтверждена ранее в ходе небольших плацебоконтролируемых исследований. Так, в задачи многоцентрового контролируемого исследования G. Dowling и соавт. [27] входило сравнение эффективности различных доз мелатонина с плацебо у пациентов с БП и субъективными нарушениями качества сна. Критериями исключения являлись сопутствующие деменция, депрессия, а также другие причины, нарушающие структуру сна (синдром НПФСБДГ, сонные апноэ и периодические движения ног). В результате 2-недельной терапии отмечены статистически достоверное улучшение качества сна и уменьшение дневной сонливости у пациентов на фоне приема препарата в дозе 5 мг в сравнении с получавшими плацебо. Несмотря на хорошую переносимость, применение более высокой дозы препарата не давало существенных преимуществ [27]. В результате другого плацебоконтролируемого исследования зарегистрировано статистически значимое улучшение качества сна по субъективной оценке пациентов с БП, принимавших в течение 4 нед мелатонин в дозе 3 мг/сут, в сравнении с группой плацебо [28]. Основные данные нашей работы согласуются с результатами недавних отечественных исследований эффективности мелатонина у пациентов с нарушениями сна при БП [29, 30]. В сравнительном исследовании мелатонина и клоназепама, проведенном И.В. Литвиненко и соавт. [30], клинический эффект мелатонина в виде улучшения качества сна был подтвержден полисомнографическим контролем. В противоположность воздействию клоназепама терапия мелаксеном не оказывала негативное влияние на когнитивные функции и лучше переносилась. Кроме того, в отличие от клоназепама мелатонин приводил к позитивным изменениям структуры сна (увеличение процентного содержания быстрого сна с БДГ), уменьшению проявлений синдрома НПФСБДГ [31]. Данные об эффективности и безопасности мелатонина, полученные в ходе зарубежных и отечественных исследований, легли в основу рекомендаций, касающихся введения мелатонина в отечественные Национальные стандарты оказания медицинской помощи больным с БП.

Следует помнить, что, помимо фармакотерапии, для успешного лечения нарушений сна и бодрствования необходимы ознакомление пациентов с правилами гигиены сна и убеждение их в эффективности соблюдения этих правил. В частности, рекомендуется создавать хорошие условия для сна (сон в темной, тихой, хорошо проветриваемой комнате), кроме того, следует избегать неприятных размышлений, попыток мысленного решения бытовых или профессиональных вопросов в постели. При пробуждении ночью и отсутствии сонливости пациентам целесообразно

рекомендовать встать и заняться спокойной деятельностью, а затем вновь лечь при появлении сонливости. Подниматься с постели утром рекомендуется в одно и то же время, а отходить ко сну — лишь при наличии сонливости. Необходимо ограничение дневного сна до 30–90 мин в первой половине дня или отказ от него, ограничение активизирующей деятельности (просмотр телепередач, занятия спортом) перед сном, приема алкоголя, кофе, тяжелой пищи, курения во второй половине дня; перед отходом ко сну может быть рекомендован прием теплой ванны.

Таким образом, программа лечения нарушений сна и бодрствования у пациентов с БП должна быть комплексной и включать адекватную терапию двигательных и недвигательных симптомов заболевания, соблюдение правил гигиены сна. Терапия мелатонином может быть рекомендована в качестве основного средства для коррекции условно-первичных нарушений сна либо в дополнение к лечебным мероприятиям, направленным на устранение вторичных (двигательных, сенсорных, эмоциональных, поведенческих) расстройств при БП, способствующих нарушениям сна [31].

ЛИТЕРАТУРА

1. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. Неврол нейропсихиатр психосом 2009;2:3–8.
2. Нодель М.Р., Русакова И.М., Яхно Н.Н. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. Неврол журн 2010;2:19–25.
3. Shulman L.M., Taback R.L., Rabinstein A.A., Weiner W.J. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinson Relat Dis 2002;8(3):193–7.
4. Gallagher D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? Mov Disord 2011;25(15):2493–500.
5. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. Mov Disord 1999;14(6):922–6.
6. Rye D.B., Bliwise D.L. Movement disorders specific to sleep and nocturnal manifestations of movement disorders. In: Movement disorders: neurologic principles and practice. R.L. Watts, W.C. Koller (eds). New York: McGraw-Hill, 2004;855–90.
7. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. Mov Disord 2007;22(Suppl 17):367–73.
8. Larsen J.P. Sleep disorders in Parkinson's disease. Adv Neurol 2003;91:324–9.
9. Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Wiener W.J. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. Mov Disord 1990;5:280–5.
10. Saper C.B., Lu J., Chou T.C. et al. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. Trends Neurosci 2005;28:152–7.
11. Srinivasan V., Cardinali D.P., Srinivasan U.S. et al. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. Ther Adv Neurol Dis 2011;4(5):297–317.
12. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurol Aging 2003;24:197–210.
13. Beine B. Neurophysiologic basis of sleep and wakefulness. In: Fundamentals of sleep technology. N. Butkov, T. Lee-Choing (eds). Philadelphia: LWW, 2007;11–7.
14. Bordet R., Devos D., Brique S. et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 2003;26(2):65–72.
15. Fertl E., Auff E., Doppelbauer A., Waldhauser F. Circadian secretion pattern of melatonin in de novo parkinsonian patients: evidence for phase-shifting properties of l-dopa. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 1993;5(3):227–34.
16. Adi N., Mash D.C., Ali E. et al. Melatonin MT₁ and MT₂ receptors expression in Parkinson's disease. Med Sci Monit 2010;61–7.
17. Zesiewicz T.A., Sullivan K.L., Arnulf I. et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Neurology 2010;74:924–31.
18. Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A. et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73(6):629–35.
19. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14:540–45.
20. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et al. The Parkinson fatigue scale. Park Relat Dis 2005;11:49–55.
21. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. Neurol 1998;245(Suppl 1):10–4.
22. Arnulf I., Konofal E., Merino-Andreu M. et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. Neurology 2002;58(7):1019–24.
23. М.Р. Нодель. Утомляемость при болезни Паркинсона. Журн неврол психиатр 2009;9:23–6.
24. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev 2005;9:41–50.
25. Haimov N., Lavie P., Laudon M. et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. Sleep 1995;18(7):598–603.
26. Kunz D., Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. Mov Disord 1999;14:507–11.
27. Dowling G., Mastick J., Colling E. et al. Melatonin for sleep disturbances in PD. Sleep Med 2005;6:459–66.
28. Medeiros C.A., Carvalhede Bruin P.F., Lopes L.A. et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in PD. A randomized, double blind, placebo controlled study. J Neurol 2007;254(4):459–69.
29. Федорова Н.В., Никитина А.В., Губанова Е.В. Роль мелатонина в терапии первичных нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. Cons med Неврол Ревматол 2012;2:2–7.
30. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама. Журн неврол и психиатр 2012;12:26–30.
31. Нодель М.Р. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона: комплексный подход к терапии. Неврол нейропсихиатр психосом 2012;1:43–8.