

Лащ Н.Ю., Бойко А.Н.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

## Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции

Утомляемость при рассеянном склерозе (РС) встречается у 75–92% пациентов и является одним из ключевых симптомов, влияющих на качество жизни. Утомляемость при РС часто недооценивается врачами и родственниками пациентов, она может возникнуть на любой стадии заболевания, ее степень неадекватна физической нагрузке и уменьшается после кратковременного дневного отдыха. Утомляемость при РС не имеет прямой связи с выраженностью парезов, однако у пациентов с пирамидной недостаточностью встречается чаще. Повышенная утомляемость может быть первым симптомом обострения РС. Генез утомляемости при РС точно неизвестен. Развитие данного симптома связывают с нарушением нейроиммунных реакций и биохимических процессов, а также с применением некоторых лекарственных препаратов. Для объективизации степени утомляемости используют специальные тесты и шкалы. Наиболее распространены шкала *Fatigue Severity Scores (FSS)* для оценки физической и когнитивной утомляемости и модифицированная шкала для пациентов с РС – *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*.

При предъявлении пациентом с РС жалобы на утомляемость необходимо исключить другие возможные причины ее развития, уточнить связь с РС и необходимость коррекции. Одним из препаратов, используемых для симптоматической терапии при РС, является амантадин. В статье представлены данные рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности применения этого препарата для симптоматического лечения РС. Коррекция утомляемости при РС требует многопланового подхода, включающего сочетание медикаментозной терапии, методов лечебной физкультуры, активного образа жизни и участие родственников.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; утомляемость; модифицированная шкала оценки утомляемости при рассеянном склерозе; амантадин.

**Контакты:** Наталия Юрьевна Лащ; [lashn@mail.ru](mailto:lashn@mail.ru)

**Для ссылки:** Лащ НЮ, Бойко АН. Утомляемость при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;(8)1:82–85.

### *Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction*

*Lashch N. Yu., Boiko A. N.*

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

*Multiple sclerosis (MS)-related fatigue is encountered in 75–92% of patients and it is one of the key symptoms that affect quality of life. Physicians and patients' relatives frequently underestimate MS-related fatigue; the latter may occur at any disease stage, its degree is inadequate to physical exercise and reduces after a short-term daytime rest. Fatigue due to MS is not directly related to the degree of paresis; however, it is more common in patients with pyramidal insufficiency. Overfatigue may be the first symptom of an MS exacerbation. The genesis of fatigue in MS is not known with certainty. The development of this symptom is associated with impairments in neuroimmune responses and biochemical processes and with the administration of some drugs. Special tests and scales are used to objectify the degree of fatigue. The most commonly used questionnaires are the *Fatigue Severity Scores* to rate physical and mental fatigue, as well as the *Modified Fatigue Impact Scale* in patients having MS.*

*When a patient with MS complains about fatigue, it is necessary to rule out its other possible causes and to specify its relation to MS and the necessity of fatigue correction. Amantadine is one of the drugs used for the symptomatic therapy of MS. This paper presents the data of randomized clinical trials evaluating the efficacy and safety of this drug for the symptomatic treatment of MS. Correction of MS-related fatigue requires a multidisciplinary approach that involves a combination of drug therapy, therapeutic exercises, active lifestyle, and relatives' understanding.*

**Keywords:** multiple sclerosis; fatigue; *Modified Fatigue Impact Scale*; amantadine.

**Contact:** Natalia Yuryevna Lashch; [lashn@mail.ru](mailto:lashn@mail.ru)

**For reference:** Lashch NYu, Boiko AN. Multiple sclerosis-related fatigue and possibilities of its correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;(8)1:82–85.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-82-85>

Рассеянный склероз (РС) остается одной из самых частых причин инвалидизации у лиц молодого и трудоспособного возраста. РС — хроническое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание с мультифакторной этиологией. В развитии заболевания важную роль отводят наследственной предрасположенности и влиянию различных экзогенных факторов, среди которых особое внимание в настоящее время привлекают вирусные инфекции [1]. Клиническая картина РС характеризуется многообразием и полиморфизмом проявлений, что обусловлено преимущественным поражением белого вещества головного и спинного мозга. К наиболее типичным симптомам относятся поражение пирамидного тракта, черепных нервов, мозжечка, проводников чувствительности, нарушения зрительных и тазовых функций. Достаточно часто встречаются когнитивные нарушения, усталость, различные болевые симптомы.

Синдром хронической утомляемости наблюдается при РС у 75–92% пациентов и у 5–75% из них представляет собой один из главных симптомов заболевания [2]. Утомляемость при РС отличается от усталости обычного человека после длительной физической или эмоциональной нагрузки и часто недооценивается врачами и родственниками пациентов. Утомляемость может возникнуть на любой стадии заболевания, ее степень может варьировать в зависимости от температуры окружающей среды, наличия инфекции, эмоционального состояния пациента. Степень проявления симптома, как правило, неадекватна физической нагрузке и уменьшается после кратковременного дневного отдыха. Утомляемость при РС не имеет прямой связи с выраженностью парезов, однако у пациентов с пирамидной недостаточностью встречается чаще. Пациенты нуждаются в более частом отдыхе, у них снижаются концентрация внимания, память, мотивация по отношению к учебе, работе или лечению. Нередко усталость сопровождается нарушением сна или депрессией, что еще больше усиливает тяжесть состояния. Не стоит забывать, что повышенная утомляемость может быть первым симптомом обострения РС. Генез утомляемости при РС точно неизвестен и до настоящего времени активно изучается. Развитие данного симптома связывают с нарушением нейроиммунных реакций и биохимических процессов (усиление действия провоспалительных цитокинов, уменьшение потребления глюкозы мозгом, снижение скорости выработки кальциевой АТФазы, длительное снижение уровня кортизола и т. д.), а также с применением некоторых лекарственных препаратов (например, интерфероны бета, миорелаксанты, антиконвульсанты, бета-блокаторы, цитостатики и др.) [3, 4].

Для объективизации степени утомляемости используют специальные тесты и шкалы. Наиболее распространена шкала *Fatigue Severity Scores (FSS)* для оценки физической и когнитивной утомляемости и модифицированная шкала для пациентов с РС — *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*.

Коррекция утомляемости при РС требует многопланового подхода, включающего сочетание медикаментозной терапии, методов лечебной физкультуры, активного образа жизни и участия родственников.

К сожалению, эффективной симптоматической или патогенетической терапии для уменьшения симптомов, связанных с усталостью, нет. Для лечения утомляемости используют амантадин, антидепрессанты (флуоксетин, сер-

тралин). Имеются данные о высокой эффективности модафинила, применение альфакальцидола также приводит к уменьшению симптомов утомляемости [5].

В настоящий момент препаратом выбора для лечения утомляемости при РС является антагонист NMDA-рецепторов амантадин (мидантан, ПК-Мерц, симметрил) в дозе 100 мг 1 или 2 раза в день, перорально в первой половине дня. Амантадин — противовирусный агент, специфически активен в отношении вируса гриппа А. Механизм действия амантадина при лечении РС-связанной усталости неясен, но он может определяться противовирусной активностью, иммуномодулирующим действием или амфетамин-подобным влиянием препарата.

Согласно данным литературы, для определения безопасности и повышения эффективности использования амантадина в лечении усталости у пациентов с РС было проведено 5 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных с 1987 по 2004 г. [6]. В 2 из этих исследований проводилось сравнение амантадина с другими препаратами, а в 3 — сравнение с плацебо. Продолжительность лечения колебалась от 1 нед до 3 мес. Для измерения усталости в исследованиях были использованы различные первичные результаты. Рецензенты указывали на невысокое общее методологическое качество исследований, неадекватный сбор данных и недостоверную отчетность, высокую вариабельность показателей, противоречивость полученных результатов и клинических данных (в том числе касавшихся качества жизни). По этим причинам четкие рекомендации для применения амантадина при усталости у пациентов с РС не были сформулированы. Кроме того, данные о переносимости препарата в этой популяции не были хорошо задокументированы. В связи с этим для дальнейшего использования препарата были необходимы качественные исследования с оценкой влияния амантадина на симптомы усталости у пациентов с РС. Впоследствии, согласно данным литературы, было показано действие препарата на усталость и потерю массы у взрослых пациентов. Амантадин может облегчить симптомы усталости у некоторых пациентов с РС, хотя его положительное влияние в далеко зашедших стадиях заболевания не доказано [6].

В двойных слепых пересекающихся исследованиях участвовало 52 пациента с РС, имеющих симптомы утомляемости (средняя продолжительность — 3 года) [6]. Все пациенты были рандомизированы для получения либо аспирина (500 мг 1 раз в день), либо амантадина (100 мг 2 раза в день) в течение 4 нед (лечение включало два этапа, разделенных 2-недельным отмывочным периодом). Также все пациенты получали интерферон бета не менее 1 года до начала участия в исследовании. Средний возраст пациентов составил 35,6 и 35,0 лет соответственно в группах амантадина и аспирина. Средние показатели степени усталости оценивали по шкале FSS. До начала исследования эти показатели составляли 4,8 и 4,6 балла в группах амантадина и аспирина, до начала второго этапа лечения — соответственно 5,1 и 4,4 балла. После обоих периодов лечения в группах амантадина и аспирина отмечено значительное уменьшение показателей FSS. Так, в группе амантадина после первого периода лечения снижение составило 0,8 балла (с 4,8 до 4,0 баллов; 95% ДИ 0,46–1,15;  $p < 0,001$ ), после второго периода — 1,6 балла (с 5,1 до 3,5 балла; 95% ДИ 1,04–2,27;  $p < 0,001$ ); в группе аспири-

на снижение показателей FSS составило соответственно 1,1 балла (с 4,6 до 3,5 баллов; 95% ДИ 0,67–1,49;  $p < 0,001$ ) и 0,7 балла (с 4,4 до 3,7 балла; 95% ДИ 0,46–1,15;  $p < 0,001$ ).

В целом сравнительный анализ не выявил различий между двумя группами по шкале усталости FSS. Не зафиксировано также значительного различия между двумя группами по частоте нежелательных реакций – НР (наиболее часто отмечались тошнота и боль в эпигастрии), которые были невыраженными и не требовали лечения [7].

В другом слепом плацебоконтролируемом исследовании принимали участие 60 взрослых пациентов (средний возраст – 38,6 года) с рецидивирующим ремиттирующим РС (средняя продолжительность заболевания – 6,6 года). Все пациенты были рандомизированы в четыре группы и получали терапию в течение 1 мес: амантадин (200 мг ежедневно), ацетил-L-карнитин (2 г ежедневно), модафинил (200 мг ежедневно) или плацебо. Пациенты принимали препараты 2 раза в день, утром и днем, перорально. Первичный результат оценивали по шкале MFIS от 0 до 84 баллов. Через 1 мес средний показатель по шкале MFIS значительно снизился по сравнению с исходным в группе пациентов, получавших амантадин, с 48,3 до 31,2 балла (средняя разность 14,5; 95% ДИ 5,2–23,8;  $p = 0,005$ ), в группе пациентов, получавших L-карнитин, с 53,6 до 36,1 балла (средняя разность 13,2; 95% ДИ 6,4–20;  $p = 0,001$ ).

В то же время в группе плацебо средний балл по шкале MFIS увеличился с 33,8 до 48,5 (средняя разность 11,1; 95% ДИ 0,6–22,9;  $p = 0,062$ ) и не изменился в группе пациентов, принимавших модафинил (49 против 49,4; средняя разность 0;  $p = 1$ ).

При сравнительном анализе выявлены достоверные различия (по шкале MFIS) в состоянии пациентов, получавших в течение месяца амантадин, и пациентов группы плацебо, тогда как в группе L-карнитина достоверных различий по сравнению с группой плацебо не установлено. Не отмечено достоверных различий между средним баллом по шкале MFIS в группах амантадина и L-карнитина. Ни у одного больного за время наблюдения не возникло обострения РС [8]. Переносимость терапии во всех группах была хорошей, из НР чаще отмечались тошнота и головокружение легкой степени, не потребовавшие медикаментозной или иной коррекции [7–9].

Результаты этих рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований демонстрируют улучшение субъективных и объективных проявлений усталости

у пациентов с ремиттирующим рецидивирующим РС. Влияние препарата на симптомы утомляемости у пациентов с прогрессирующим течением РС требуют дальнейшего изучения. Согласно рекомендациям немецкого общества по изучению РС (GMSS), амантадин может применяться для коррекции симптомов утомляемости при РС, препарат умеренно влияет на улучшение субъективной усталости, концентрации внимания и памяти по сравнению с плацебо и имеет строгую доказательную базу [10, 11]. Перед применением амантадина необходимо исключить другие факторы, потенциально способствующие усталости, и по возможности устранить такие состояния, как железодефицитная анемия, гипотиреоз, депрессия [12].

В настоящее время для коррекции хронической усталости возможно применение двух химико-фармакологических форм амантадина: амантадин сульфат (ПК-Мерц®) и амантадин гидрохлорид (Мидантан®), которые обладают близкими фармакодинамическими свойствами, но различными фармакокинетическими параметрами.

После однократного приема внутрь 100 мг амантадина сульфата отмечаются более длительное время (до 9 ч) достижения пиковой концентрации (максимальная терапевтическая доза) и большее время (до 12 ч) сохранения терапевтической концентрации в плазме, чем при приеме 100 мг амантадина гидрохлорида (до 3 и 6 ч соответственно). Это обеспечивает стабильность действия амантадина сульфата в течение дня и снижение вероятности развития толерантности к лечению. Фармакокинетическими различиями обусловлена и существенная разница в частоте возникновения НР [13]. Меньшее значение пиковой концентрации в плазме и отсутствие выраженных суточных колебаний концентрации амантадина сульфата позволяют снизить риск НР и при необходимости применять более высокую дозу (до 600 мг/сут), однако желательна постепенная схема отмены терапии. Серьезные НР при применении амантадина сульфата возникают очень редко и в подавляющем большинстве случаев не требуют отмены препарата [14]. Преимущества амантадина сульфата позволяют использовать его длительно и проводить повторные курсы терапии для коррекции симптомов хронической усталости у пациентов с РС. Эффективность и хорошая переносимость амантадина сульфата способствуют более высокой приверженности больных терапии. Однако рутинное назначение препарата не рекомендуется, необходимо учитывать индивидуальные показания и противопоказания в каждом случае развития утомляемости.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз. Москва: Реал Тайм; 2011. 528 с. [Guseva EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: Real Taim; 2011. 528 p.]
2. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz: rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis: a guide for physicians]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p.]
3. Filippi M, Rocca M, Colombo D, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002 Mar;15(3):559-67.
4. Heesen C, Nawrath L, Reich C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behavior. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jan;77(1):34-9.
5. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis; a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Feb;72(2):179-83.
6. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008427. doi: 10.1002/14651858.CD008427.pub2.
7. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A randomized, blinded, crossover study. *Neurol Res*. 2012 Nov;34(9):854-8. doi: 10.1179/1743132812Y.0000000081. Epub 2012 Sep 12.

8. Ledinek AH, Sajko MC, Rot U. Evaluating the effects of amantadine, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis – result of a pilot randomized, blind study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Dec;115 Suppl 1:S86-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.029.
9. Pucci E, Branas P, D'Amico R, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD002818.
10. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*. 2006;56(2):78-105. Epub 2006 Sep 8.
11. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis – a brief review. *J Neurol Sci*. 2012 Dec 15;323(1-2):9-15. doi: 10.1016/j.jns.2012.08.007. Epub 2012 Aug 27.
12. Generali JA, Cada DJ. Off-Label Drug Uses Amantadine: Multiple Sclerosis-Related Fatigue. *Hosp Pharm*. 2014 Sep;49(8):710-2. doi: 10.1310/hpj4908-710.
13. Карабань ИН. Применение блокатора глутаматных рецепторов амантадина в неврологии. *Международный неврологический журнал*. 2012;(2):143-9. [Karaban' IN. The use of blockers of glutamate receptors amantadine in neurology. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2012;(2):143-9. (In Russ.)].
14. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003467.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.