

[DOI: 10.26565/2312-5675-2020-13-09](https://doi.org/10.26565/2312-5675-2020-13-09)

УДК: 616.832-004.2 + 616.8-009.836.14 + 616.891+ 616.8-085.2/.3

ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СНУ, ЩО АСОЦІЙОВАНІ З ТРИВОГОЮ, У ПАЦІЄНТІВ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

О. О. Копчак, Т. А. Одінцова, Т. О. Кобись

**Копчак
Оксана Олегівна** *ПВНЗ «Київський медичний університет»; вул. Бориспільська 2, м. Київ,
Україна, 02099
dr.kopchak@kmu.edu.ua; ORCID ID: 0000-0003-2666-0616

**Одінцова
Тетяна Анатоліївна*** t.odintsova@kmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-2455-6778

**Кобись
Тетяна Олександрівна** Київська міська клінічна лікарня №4; вул. Солом'янська 17, м. Київ, Україна, 03110
tkobus@ukr.net; ORCID ID: 0000-0003-4338-9397

Порушення сну (ПС) відіграють значну роль у поглибленні інвалідизації та зниженні якості життя пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) поряд з моторними, когнітивними та психоемоційними розладами. Метою нашого дослідження було визначення ефективності терапії порушень сну, асоційованих з тривогою, у хворих на РС та оцінка можливого впливу препарату на вираженість втоми, когнітивних розладів та проявів астенії у обстежених пацієнтів. У дослідженні прийняли участь пацієнти з РС ремітуючо-рецидивуючим та вторинно-прогресуючим типами перебігу (середній вік $43,7 \pm 8,9$ років; тривалість захворювання $11,3 \pm 7,6$ років), що мали порушення сну різного ступеня тяжкості, асоційованих з тривогою. Для дослідження були використані наступні шкали: Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI), шкала тривоги Гамільтона (HAM-A), Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA), модифікована шкала впливу втоми (MFIS) та шкала астеничного стану (ШАС). Відповідно до результатів Піттсбурзького опитувальника якості сну, легкі порушення виявлено до лікування у 10% пацієнтів, помірні – у 35%, тяжкі – у 55% хворих. За даними шкали Гамільтона, легку тривожність спостерігали у 30% пацієнтів, помірну – у 25%, тяжку – у 45% пацієнтів до лікування. З метою лікування було застосовано препарат Валео-Дорм Дуо (кризин, мелатонін). Оцінювались динаміка показників якості сну, тривоги, когнітивних розладів, втоми та астенії із використанням відповідних шкал на тлі лікування. У 70% пацієнтів було виявлено достовірне покращення якості сну у вигляді зменшення частоти виражених розладів сну та зниження рівня тривожності до легкого ступеню у 45% та помірного у 55% згідно результатів шкали тривожності Гамільтона. Застосування препарату Валео-Дорм Дуо виявилось ефективним у лікуванні пацієнтів з РС за умови поєднання порушення сну та тривоги, сприяло нормалізації сну та зменшенню проявів тривоги та астенії, а відтак покращувало якість життя хворих.

Ключові слова: розсіяний склероз, порушення сну, тривога, втома, діагностика, фармакологічна терапія.

Вступ

Розсіяний склероз являє собою хронічне, прогресуюче, запальне, аутоімунне, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи, що є найпоширенішою причиною стійкої інвалідизації осіб молодого працездатного віку серед інших неврологічних захворювань [1]. Поряд з моторними розладами, вираженим неврологічним дефіцитом, значну роль у поглибленні інвалідизації пацієнтів з РС та зниженні якості їх життя відіграють когнітивні розлади, психо-емоційні порушення, зокрема депресія та тривога, а також порушення сну (ПС) [2]. У таких пацієнтів ПС характеризуються труднощами при засинанні, підтримці сну та ранніми пробудженнями, які часто супроводжуються астенізацією та/або порушенням денної активності [3]. Для встановлення діагнозу ПС перераховані симптоми повинні відмічатися хоча б 3 ночі на тиждень мінімум три послідовних місяця. Відповідно до таких критеріїв ПС зустрічаються у 22-25% хворих на РС [4], порівняно із здоровим населенням та людьми з іншими хронічними захворюваннями, та частіше серед жінок [5]. В літературі зустрічаються суперечливі дані щодо взаємовідносин між якістю сну та клінічними особливостями РС. В численних роботах зазначено, що ПС серед здорового населення спричинені розладами регуляції емоцій, зниженим когнітивним навантаженням та коливанням настрою, а у хворих на РС – когнітивними розладами, високим ступенем втоми, депресією та/або тривогою [6-8].

Деякі автори вказують на наявність позитивної асоціації між вираженістю інвалідизації за даними EDSS і ПС [9; 10] в той же час, інші не відзначають наявності такого зв'язку [11; 12]. Відповідно до даних Nociti V. Та співав., хворі на РС, що страждають від ПС, частіше мають виражену втому та високі показники тривожності [13; 14]. Згідно з результатами дослідження Vitkova M. та співав., на вираженість ПС впливають тривалість захворювання, наявність психологічних (відчуття втоми, тривоги, напруження) та фізичних симптомів (біль, спастичність, посмикування м'язів, тазові розлади, суди) [15].

У дослідженні Philips T. та Rothstein J. D. було виявлено, що зниження якості та тривалості сну негативно впливає на процеси мієлінізації шляхом порушення функцій олігодендроцитів (формування та підтримка цілісності мієліну, перешкоджання потраплення лактату до аксонів) [16; 17]. Враховуючи все вище зазначене, проблема адекватного лікування порушень сну у пацієнтів з РС є надзвичайно важливою та актуальною.

На даний час існує кілька потенційних можливостей для лікування порушення сну у хворих на РС [18].

Фармакологічна терапія включає в себе призначення бензодіазепінів та селективних інгібіторів зворотнього захвату серотоніну, хоча їх прийом може не завжди позитивно впливати на стан та якість життя пацієнтів, створювати додаткове психологічне напруження для таких пацієнтів за рахунок побічних ефектів (сонливість в денний час, втома, погіршення когнітивних показників) [19]. Враховуючи вище зазначене, необхідно звернути увагу на рослинні препарати, як м'яку та безпечну альтернативу синтетичним препаратам, враховуючи їх кращий профіль безпеки та переносимість. До таких препаратів належить Валео-Дорм Дуо, що забезпечує якісно новий комплексний підхід для лікування пацієнтів з тривогою та інсомнією. Валео-Дорм Дуо є комбінацією з двох компонентів в різних блістерах Релакс та Сон. Комплекс фітофлавоноїдів (кризину) забезпечує через ГАМК рецептори потужну анксиолітичну дію - в капсулі Релакс. Нейрогормон мелатонін в капсулі Сон - стимулятор MT1 і MT2 рецепторів, сприяє відновленню циркадних ритмів і ефективного здорового сну. Потужний анксиолітичний ефект Валео-Дорма Дуо забезпечується інноваційною методикою екстракції фітофлавоноїдів з максимальною концентрацією фракції кризину. Цей процес є своєрідним know-how заводу Polisano, де виробляється лінія Валео. Саме флавоноїд кризин забезпечує дозозалежну модуляцію ГАМК рецепторів і швидке зниження тривоги, подібно до дії бензодіазепінів, при цьому не викликаючи звикання та залежності, не вступає у взаємодію з іншими препаратами [20].

Метою нашого дослідження було визначення ефективності препарату Валео-Дорм Дуо у терапії порушень сну, асоційованих з тривогою, у хворих на РС та оцінка можливого впливу препарату на вираженість втоми, когнітивних розладів та проявів астенії у обстежених пацієнтів.

Матеріали та методи

Було обстежено 20 пацієнтів з РС (середній вік $43,7 \pm 8,9$ років) з тривалістю захворювання $11,3 \pm 7,6$ років. Діагноз РС всім пацієнтам було виставлено відповідно до критеріїв Мак-Дональда 2010р. [21]. Ремітуюче-рецидивуючий тип перебігу виявлено у 16 пацієнтів, вторинно-прогресуючий - у 4 пацієнтів. Ступінь інвалідизації у хворих оцінювали за шкалою EDSS Куртцке (Expanded Disability Status Scale) [22]. Легкий ступінь інвалідизації відповідав значенням від 1 до 3,5 балів; середній ступінь – від 4 до 6, тяжкий ступінь інвалідизації – від 6,5 до 8 балів. У дослідження не включали пацієнтів з тяжким ступенем інвалідизації, з депресивним розладом, порушенням функції тазових органів. Всім пацієнтам було проведено загальноклінічне, неврологічне, лабо-

раторне обстеження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз, крові, ТТГ), МРТ головного та спинного мозку. Для оцінки якості сну до та після лікування використовували Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI), який оцінює наявність порушень сну за такими показниками: латентність сну, тривалість сну, розлади сну та денна дисфункція у 19-ти питаннях. Відповідно до результатів тесту 0-15 балів означає відсутність розладів сну, 16-25 – легкі, 26-35 – помірні та 36-45 – виражені ПС [23]. За допомогою Шкали тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale /HAM-A) оцінювали ступінь вираженості тривоги за такою градацією: 1-17 – легкий ступінь, 18-24 – помірний, 25-30 – виражений [24]. Для оцінки когнітивних показників використано Монреальську шкалу оцінки когнітивного статусу (Montreal Cognitive Assessment /MoCA), згідно балів даної шкали виділяють: 30-26 – відсутність КП, 25-19 – помірні КП, ≤ 18 – виражені [25]. Ступінь тяжкості розумової та фізичної втоми визначався за допомогою шкали MFIS, що складається з 21 пункту, з яких кожен оцінюється у балах від 0 до 4, а розмах шкали становить 0-84 бали. Ця шкала дозволяє визначити рівень розумової та фізичної втоми: 0-21 – незначна; 22-42 – помірно виражена; 43-63 – виражена; 64-84 – значно виражена [26]. З метою виявлення та оцінки ступеня астенії використовувалась шкала астеничного стану (ШАС), що складається з 30 пунктів-тверджень, які відображають характеристики астеничного стану, відповідно до якої 30-50 балів – відсутність астенії, 51-75 – слабка астенія, 76-100 – помірна астенія, 101-120 – виражена астенія [27].

Всім пацієнтам протягом місяця призначався препарат Валео-Дорм Дуо за наступною схемою: по 1 капсулі Релакс перед вечерею та по 1 капсулі Сон за годину перед сном. До та після курсу лікування препаратом Валео-Дорм -Дуо пацієнтів було обстежено з використанням Піттсбурзького опитувальника сну, шкали тривоги Гамільтона, Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA), модифікованої шкали впливу втоми (Modified Fatigue Impact Scale/MFIS), шкали астеничного стану (ШАС).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету статистичного аналізу Microsoft Excel 2003. Достовірність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за коефіцієнтом Стюдента (t). Для перевірки статистичних гіпотез про різницю абсолютних і відносних частот, часток і відношень в двох незалежних вибірках використовувався критерій χ^2 -квадрат (χ^2). Для з'ясування характеру та ступеня взаємозв'язку між різними показниками визначалися коефіцієнт парної кореляції (r).

Результати та обговорення

Пацієнти скаржились на безсоння: труднощі із засинанням, відчуття внутрішнього напруження, неможливості розслабитися, "відключити мозок", наявність неспокійних думок, що не дають заснути, тривожність, переривчастий сон, розбитість зранку та протягом дня, перепади настрою, підвищену дратівливість, відчуття втоми, швидкого виснаження, браку енергії, що виникло під час звичайного навантаження та перешкоджало повсякденній активності хворих, виражену загальну слабкість, зниження пам'яті, труднощі у підборі слів при розмові, порушення концентрації уваги.

При обстеженні у неврологічному статусі виявляли: стовбурові розлади у вигляді помірного ністагму у 15 (75%) пацієнтів; рухові розлади у вигляді наявності патологічних рефлексів у 12 (60%) хворих, зниження м'язової сили, нижнього парапарезу у 3 (15%) пацієнтів; координатні розлади у 13 (65%) хворих у вигляді інтенційного тремору, мимопопадання та атаксії; чутливі порушення у 4 (20%) обстежених.

Середній бал за шкалою інвалідизації EDSS у обстежених хворих становив $4,6 \pm 1,5$. Легкий ступінь інвалідизації за EDSS (1-3,5 балів) виявлено у 5 (25%) пацієнтів, середній ступінь інвалідизації за EDSS (4-6 балів) – у 15 (75%).

Порушення сну за тривожним типом було виявлено у всіх обстежених пацієнтів (100%). Відповідно до результатів Піттсбурзького опитувальника, виділяли легкі, помірні та тяжкі порушення сну. Легкі порушення виявлено до лікування у 2 (10%) пацієнтів, помірні – у 7 (35%), тяжкі – у 11 (55%) хворих. Згідно з даними шкали Гамільтона, легку тривожність спостерігали у 6(30%), помірну – у 5 (25%), тяжку – у 9(45%) пацієнтів до лікування. Відповідно до показників шкали MoCA, у 5 (25%) пацієнтів не виявлено когнітивних порушень, помірні когнітивні порушення діагностовано у 12 обстежених (60%), виражені – у 3-х хворих (15%). За результатами MFIS, незначну втому виявлено у 2 (10%) пацієнтів, помірно виражену – у 7 (35%), виражену – у 9 (45%), значно виражену – у 2 (10%) хворих. Згідно з даними ШАС, астенії не виявлено у 1 пацієнта (5%), астенію слабого ступеня діагностовано у 3 (15%), помірну – у 11 (55%), виражену – у 5 (25%).

Проведено кореляційний аналіз між показниками тривоги та даними Піттсбурзького опитувальника, шкали MoCA, ШАС, MFIS. Виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між: показниками шкали Гамільтона та даними Піттсбурзького опитувальника сну $r=0,51$ ($p=0,02$) (рис. 1), показниками шкали Гамільтона та балами ШАС $r=0,83$ ($p<0,0001$). Отже, чим більшим був рівень тривоги у пацієнтів з РС, тим більш вираже-

ними у них були порушення сну та рівень астенії. В той же час, не виявлено достовірного зв'язку між показниками тривоги за шкалою Гамільтона та даними оцінки когнітивних функцій за шкалою МоСА ($p > 0,05$), а також балами за шкалою MFIS.

Після лікування у пацієнтів відмічалась позитивна динаміка в стані самопочуття у вигляді зменшення скарг на труднощі із засинанням, відсутності неспокійних думок, зниження тривожності та відчуття розслабленості. Пацієнти відмітили покращення якості сну у вигляді зменшення часу на засинання та міцний сон вже на 7-й день прийому препарату, покращення настрою, зниження або відсутності тривоги, зниження ступеню вираженості втоми, відчуття додаткової енергії. У 14 (70%) сон нормалізувався повністю у вигляді скорочення часу засинання, відсутності неспокійних думок перед сном, відсутності розбитості в ранковий та денний час, зменшення втоми і загальної слабкості, відчуття збільшення енергії та покращення настрою. Однак, у більшості пацієнтів зберігалися скарги на втомлюваність, порушення пам'яті та уваги.

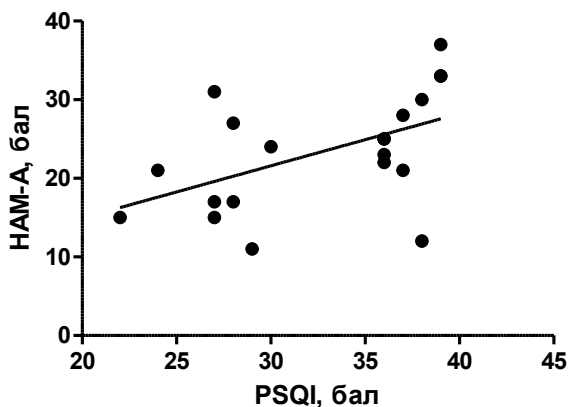


Рис. 1. Регресійна залежність між показниками тривоги за шкалою Гамільтона та загальним балом за Піттсбурзьким опитувальником сну

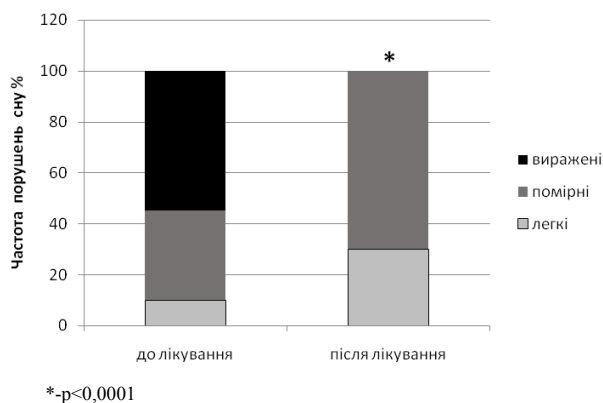


Рис. 3. Динаміка ступеня тяжкості порушень сну на тлі лікування відповідно до даних Піттсбурзького опитувальника сну (PSQI)

Відповідно до даних Піттсбурзького опитувальника сну, у обстежених пацієнтів після лікування препаратом Валео-Дорм Дуо спостерігалось достовірне зниження балу з $32,65 \pm 1,265$ до $16,25 \pm 1,14$ ($p < 0,0001$) (рис.2). Нормальний сон спостерігався у 14 (70%) пацієнтів, легкі порушення сну виявлено у 6 (30%) обстежених (рис.3). Отже, у пацієнтів виявлено достовірне покращення якості сну у вигляді зменшення частоти виражених розладів сну.

Після лікування у пацієнтів достовірно знижувався рівень тривожності з $23,35 \pm 7,36$ до $16,9 \pm 7,16$ ($p = 0,0027$) (рис.2): за результатами дослідження за шкалою Гамільтона легка тривожність спостерігалася у 9 (45%), помірною у 11 (55%) (рис.4).

На тлі терапії у пацієнтів також достовірно зменшився рівень астенії ($p = 0,01$): покращились показники шкали астеничного стану з $83,35 \pm 18,92$ до $68,40 \pm 16,61$ (рис.3.). Після проведеного лікування динаміка вираженості астенії була наступною: у 3х (15%) – відсутня астенія, у 6 (30%) – слабка астенія, у 10 (50%) – помірною астенія та у 1го (5%) – виражена астенія.

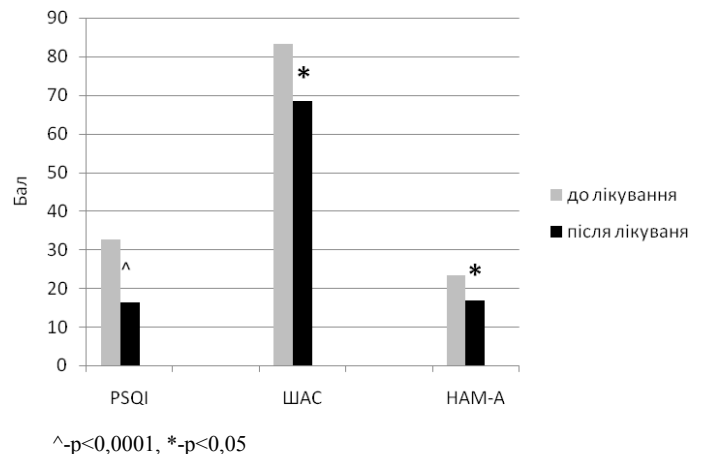


Рис. 2. Динаміка балів за Піттсбурзьким опитувальником сну (PSQI), шкалою Гамільтона (HAM-A) та шкалою астеничного стану (ШАС) до та після лікування пацієнтів з РС препаратом Валео-Дорм Дуо

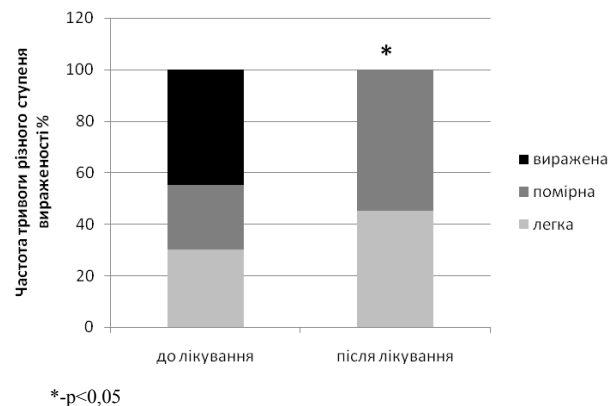


Рис. 4. Динаміка вираженості тривоги за даними шкали Гамільтона на тлі лікування

Слід зазначити, що протягом всього періоду лікування препарат Валео-Дорм Дуо переносився добре, побічних ефектів не відмічено.

На тлі лікування у обстежених пацієнтів не виявлено достовірної динаміки показників втрати за шкалою MFIS (з $43,70 \pm 3,90$ до $39,50 \pm 3,23$, $p > 0,05$), що, на нашу думку, обумовлено складними патофізіологічними передумовами виникнення цього прояву: локалізацією демієлінізуючого процесу у перивентрикулярно-субкортикальних ділянках півкуль головного мозку, перивентрикулярно-субкортикальній ділянці у поєднанні з мозолистим тілом або лобовими частками мозку чи мозковим стовбуром, що зумовлює дисфункцію численних провідних шляхів, порушення зв'язків кори півкуль великого мозку з підкіркою, ретикулярною формацією стовбура мозку, відповідальних за активацію кори, реалізацію моторної функції, поведінкову мотивацію, енергетичне та емоційне забезпечення, а також дисбалансом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги [28].

В результаті лікування не відмічали достовірних змін когнітивного статусу відповідно до шкали MoCA

(з $22,95 \pm 0,82$ до $22,70 \pm 0,79$, $p > 0,05$), оскільки виникнення та вираженість когнітивних розладів за умови РС тісно пов'язані з наявністю запальних явищ в нервовій системі, наростанням нейродегенеративних та вогнищевих змін в головному мозку, пов'язаних із демієлінізацією [29].

Висновки

1. Враховуючи отримані результати, застосування препарату Валео-Дорм Дуо виявилось ефективним у лікуванні пацієнтів з РС за умови поєднання порушення сну та тривоги, сприяло нормалізації сну та зменшенню проявів тривоги та астенії, а відтак покращувало якість їх життя.

2. Зважаючи на гарний профіль безпеки, добру переносимість, відсутність міорелаксуючого впливу та залежності, препарат Валео-Дорм Дуо може бути рекомендованим для широкого застосування у лікуванні пацієнтів з коморбідністю тривоги та інсомнії.

Усі автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Ghasemi N. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. / N. Ghasemi, S. Razavi, E. Nikzad. // Cell Journal. – 2017. – №19. – P. 1–10. DOI: 10.22074/cellj.2016.4867
- Advances in the Understanding and Management of Chronic Pain in Multiple Sclerosis: a Comprehensive Review / Urits I, Adamian L., Fiocchi J. et al. // Current Pain and Headache Reports. – 2019. – №8. – P. 59. DOI:10.1007/s11916-019-0800-2
- Braley T. J. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis / T. J. Braley, E. A. Boudreau. // Current Pain and Headache Reports. – 2016. – №5. – P. 50. DOI: 10.1007/s11910-016-0649-2
- In MS: chronic insomnia disorder in multiple sclerosis – a Portuguese multicentre study on prevalence, subtypes, associated factors and impact on quality of life / [P. Viana, E. Rodrigues, C. Fernandes et al.]. // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2015. – №5. – P. 477–483. DOI: 10.1016/j.msard.2015.07.010
- Hughes A. J. Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review / A. J. S. Hughes, K. M. Dunn, T. Chaffee. // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2018. – №1. – P. 2. DOI:10.1007/s11910-018-0809-7
- The interaction between sleep quality and academic performance / [K. Ahrberg, M. Dresler, S. Niedermaier et al.]. // Journal of Psychiatric Research. – 2012. – №12. – P. 1618–1622. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.09.008
- The relationship between objective parameters of sleep and measures of fatigue, depression, and cognition in multiple sclerosis / [R. A. Sater, M. Gudesblatt, K. Kresa-Reahl et al.]. // Multiple Sclerosis Journal. – 2015. DOI: 10.1177/2055217315577828
- In Patients With Multiple Sclerosis, Both Objective and Subjective Sleep, Depression, Fatigue, and Paresthesia Improved After 3 Weeks of Regular Exercise / [D. S. Bahmani, J. Kesselring, M. Papadimitriou et al.]. // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – №10. – P. 265. DOI:10.3389/fpsy.2019.00265
- Leonavicius R. Peculiarities of sleep problems in multiple sclerosis / R. Leonavicius. // Neurology, Psychiatry and Brain Research. – 2015. – №4. – P. 148–152.
- Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study / [J. P. Neau, J. Paquereau, V. Auchet et al.]. // European Neurology. – 2012. – №1. – P. 8–15. DOI: 10.1159/000335076
- Brass S. D. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis / S. D. Brass, C. S. Li, S. Auerbach. // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2014. – №9. – P. 1025–1031. DOI: 10.5664/jcsm.4044
- Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis / [A. Pokryszko-Dragan, M. Bilińska, E. Gruszka et al.]. // Neurological Sciences. – 2013. – №8. – P. 1291–1296. DOI: 10.1007/s10072-012-1229-0
- Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study / [V. Nociti, F. A. Losavio, V. Gnani et al.]. // Journal of the Neurological Sciences. – 2017. – №372. – P. 387–392. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.040
- Sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b: results from a prospective observational cohort study / [S. Kotterba, T. Neusser, C. Norenberg et al.]. // BMC Neurology. – 2018. – №1. – P. 123. DOI: 10.1186/s12883-018-1113-5
- Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration / [V. Vitkova, Z. Gdovinova, J. Rosenberger et al.]. // Disability and Health Journal. – 2014. – №4. – P. 466–471. DOI: 10.1016/j.dhjo.2014.05.004
- Philips T. Oligodendroglia: Metabolic supporters of neurons. / T. Philips, J. D. Rothstein. // The Journal of Clinical Investigation. – 2017. – №127. – P. 3271–3280. DOI: 10.1172/JCI90610
- De Vivo L. The role of sleep and wakefulness in myelin plasticity / L. De Vivo, M. Bellesi. // Glia. – 2019. – №11. – P. 2142–2152. DOI: 10.1002/glia.23667
- Insomnia among non-depressed multiple sclerosis patients: a cross-sectional study / [A. A. Alhazzani, A. Alshahrani, M. Alqahtani et al.]. // The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. – 2018. – №1. – P. 17. DOI: 10.1186/s41983-018-0016-0
- Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance / [J. M. Thelen, S. G. Lynch, A. S. Bruce et al.]. // Journal of Psychosomatic Research. – 2014. – №5. – P. 400–404. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.02.013
- Копчак О. О. Особливості лікувальної тактики при коморбідності інсомнії та тривоги: в пошуках безпечної альтернативи бензодіазепінів / О. О. Копчак. // Міжнародний неврологічний журнал. – 2019. – №106. – С. 47–53. DOI: 10.22141/2224-0713.4.106.2019.174051
- Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / [C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell et al.]. // Annals of Neurology. – 2011. – №2. – P. 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366
- Kurtzke J. F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). / J. F. Kurtzke. // Neurology. – 1983. – №3. – P. 1444–1452. DOI 10.1212/WNL.33.11.1444

23. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H. et al. // *Psychiatry Research*. – 1989. – №2. – P. 193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4

24. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating / Hamilton M.. // *British Journal of Medical Psychology*. – 1959. – №32. – P. 50–55.

25. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – №53. – P. 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221

26. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale / Fisk J. D., Ritvo P.G., Ross L. et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 1994. – №1. – P. 79–83.

REFERENCES

1. Ghasemi N., Razavi S., Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017, vol. 19, pp. 1–10. DOI: 10.22074/cellj.2016.4867

2. Urits I., Adamian L., Fiocchi J. et al. Advances in the Understanding and Management of Chronic Pain in Multiple Sclerosis: a Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports*. 2019, vol. 23, p.59. DOI:10.1007/s11916-019-0800-2

3. Braley T.J., Boudreau E.A. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016, vol. 16(5), p. 50. DOI: 10.1007/s11910-016-0649-2

4. Viana Pet al.. In MS: chronic insomnia disorder in multiple sclerosis – a Portuguese multicentre study on prevalence, subtypes, associated factors and impact on quality of life. *Mult Scler Relat Disord*. 2015, vol. 4(5), pp. 477–483. DOI: 10.1016/j.msard.2015.07.010

5. Hughes, A.J., Dunn, K.M. & Chaffee, T. Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018, vol. 18, 2. DOI:10.1007/s11910-018-0809-7

6. Ahrberg K., Dresler M., Niedermaier S., Steiger A., Genzel L. The interaction between sleep quality and academic performance. *J Psychiatr Res*. 2012, vol. 46(12), pp.1618–1622. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.09.008

7. Sater R.A., Gudesblatt M., Kresa-Reahl K., Brandes D.W., Sater P.A. The relationship between objective parameters of sleep and measures of fatigue, depression, and cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015. DOI: 10.1177/2055217315577828

8. Bahmani D.S., Kesselring J, Papadimitriou M., Bansi J., Pühse U., Gerber M., Shaygannejad V. In Patients With Multiple Sclerosis, Both Objective and Subjective Sleep, Depression, Fatigue, and Paresthesia Improved After 3 Weeks of Regular Exercise. *Front. Psychiatry*. 2019, no. 10, p. 265. DOI:10.3389/fpsy.2019.00265

9. Leonavicius R. Peculiarities of sleep problems in multiple sclerosis. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2015, vol. 21(4), pp. 148–152.

10. Neau J.P. al.. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *Eur Neurol*. 2012, vol. 68(1), pp. 8–15. DOI: 10.1159/000335076

11. Brass S.D. et al.. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014, vol. 10(9), pp. 1025–1031. DOI: 10.5664/jcsm.4044

12. Pokryszko-Dragan A. et al.. Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2013, vol. 34(8), pp. 1291–1296. DOI: 10.1007/s10072-012-1229-0

13. Nociti V., Losavio F.A., Gnani V., Losurdo A., Testani E., Vollono C., Frisullo G., Brunetti V., Mirabella M., Della Marca G. Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. *J Neurol Sci*. 2017. Vol. 15(372). p. 387-392. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.040

14. Kotterba S., Neusser T., Norenberg C., Bussfeld P., Glaser T., Dörner M., Schürks M. Sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b: results from a prospective observational cohort study. *BMC Neurol*. 2018, vol. 24;18(1), p.123. DOI: 10.1186/s12883-018-1113-5

27. Практикум по экспериментальной и прикладной психологии. Учебное пособие / Вансовская Л. И., Гайда В.К., Гербачевский В.К. та ін.]. – Ленинград: Издательство Ленинградского университета, 1990. – 272 с.

28. Віничук С.М. Розсіяний склероз: діагностика та лікування проявів втоми. / Віничук С.М., Копчак О.О. – Київ: К.: “Наукова думка”, 2007. – 135 с.

29. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis / Batista S., Zivadinov R., Hoogs M. та ін. // *Journal of Neurology*. – 2012. – №1. – С. 139–146. DOI: 10.1007/s00415-011-6147-1

15. Vitkova M et al. Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration. *Disabil Health J*. 2014, vol. 7(4), pp. 466–471. DOI: 10.1016/j.dhjo.2014.05.004

16. Philips T., Rothstein J. D. Oligodendroglia: Metabolic supporters of neurons. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017, vol. 127, pp. 3271–3280. DOI: 10.1172/JCI90610

17. De Vivo L., Bellesi M. The role of sleep and wakefulness in myelin plasticity. *Glia*. 2019, vol. 67(11), pp. 2142–2152. DOI: 10.1002/glia.23667

18. Alhazzani A.A., Alshahrani A., Alqahtani M., Alamri R., Alqahtani R., Alqahtani M., and Alahmari M. Insomnia among non-depressed multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018, vol. 54(1), p. 17. DOI: 10.1186/s41983-018-0016-0

19. Thelen JM, Lynch SG, Bruce AS, Hancock LM, Bruce JM. Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance. *J Psychosom Res*. 2014, vol. 76(5), pp.400–404. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.02.013

20. Kopchak O.O. Peculiarities of treating patients with insomnia and anxiety comorbidity: in search for a safe alternative to benzodiazepines. *International Neurological Journal*. 2019, vol. 4(106), pp. 47-53. DOI: 10.22141/2224-0713.4.106.2019.174051. [in Ukr.]

21. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011, vol. 69(2), pp.292-302. DOI: 10.1002/ana.22366

22. Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983, vol. 3, pp.1444-1452. DOI 10.1212/WNL.33.11.1444

23. Buysse D.J., Reynolds C.F. 3rd, Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989, vol. 28(2), pp.193-213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4

24. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959, vol. 32, pp.50–55

25. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005, vol. 53, pp. 695–699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221

26. Fisk J. D., Ritvo P.G., Ross L., Haase D.A., Marrie T.J., Schlech W.F. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases*. 1994, vol. 18(Supplement 1), pp. 79-83.

27. Vansovskaya L.I., Gayda V.K., Gerbachevskiy V.K., et al. Praktikum po eksperimental'noy i prikladnoy psichologii. Uchebnoye posobiye. Pod red. Krylova A.A., L.: Izdatel'stvo Lenigradskogo universityeta. 1990. 272 p.

28. Vinnichuk S.M., Kopchak O.O. Rozsiyaniy skleroz: diagnostyka ta likuvannya vtomy. K.: “Naukova dumka”. 2007. 135 p. [in Russ.]

29. Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., Benedict, R. H. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2012, vol. 259(1), pp. 139–146. DOI: 10.1007/s00415-011-6147-1. [in Ukr.]

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРЕВОГОЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Копчак Оксана Олеговна	*ПВУЗ «Киевский медицинский университет»; ул. Бориспольская 2, г. Киев, Украина, 02099 dr.kopchak@kmu.edu.ua; ORCID ID: 0000-0003-2666-0616
Одинцова Татьяна Анатольевна*	t.odintsova@kmu.edu.ua ORCID ID: 0000-0003-2455-6778
Кобысь Татьяна Александровна	Киевская городская клиническая больница №4; ул. Соломенская 17, г. Киев, Украина, 03110 tkobus@ukr.net; ORCID ID: 0000-0003-4338-9397

Нарушения сна (НС) играют значительную роль в нарастании инвалидизации и снижении качества жизни пациентов с рассеянным склерозом (РС) наряду с двигательными, когнитивными и психо-эмоциональными расстройствами. Целью нашего исследования было определение эффективности терапии нарушений сна, ассоциированных с тревогой, у больных с РС и оценка возможного влияния препарата на выраженность усталости, когнитивных расстройств и проявлений астении у обследованных пациентов. В исследовании приняли участие пациенты с РС рецидивирующе-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим типами течения (средний возраст $43,7 \pm 8,9$ лет; длительность заболевания $11,3 \pm 7,6$ лет), которые имели нарушения сна разной степени тяжести, ассоциированные с тревогой. Для исследования были использованы следующие шкалы: Питтсбургский опросник для оценки индекса качества сна (PSQI), шкала тревоги Гамильтона (HAM-A), Монреальская шкала оценки когнитивного статуса (MoCA), модифицированная шкала утомляемости (MFIS) и шкала астенического состояния (ШАС). В соответствии с результатами Питтсбургского опросника качества сна, легкие нарушения до лечения были обнаружены у 10% пациентов, умеренные – у 35%, тяжелые – у 55% больных. По данным шкалы Гамильтона, легкую тревожность наблюдали у 30% пациентов, умеренную – у 25%, тяжелую – у 45% исследуемых до лечения. С целью лечения был применен препарат Вале-Дорм Дуо (кризин, мелатонин). Оценивались динамика показателей качества сна, тревоги, когнитивных расстройств, утомляемости и астении с применением соответствующих шкал на фоне лечения. У 70% пациентов было обнаружено достоверное улучшение качества сна в виде снижения частоты выраженных расстройств сна и снижения уровня тревожности до легкой степени у 45% и умеренного у 55% согласно результатов шкалы тревожности Гамильтона. Применение препарата Валео-Дорм Дуо показало себя эффективным в лечении пациентов с РС при условии сочетания нарушения сна и тревоги, способствовало нормализации сна и уменьшению проявлений тревоги, астении, и, следовательно, улучшало качество жизни больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нарушения сна, тревога, усталость, диагностика, фармакологическое лечение.

TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH SLEEP DISORDERS ASSOCIATED WITH ANXIETY

Oksana Kopchak*PHEE "Kyiv medical university", 2 Boryspilska St., Kyiv, Ukraine, 02099
dr.kopchak@kmu.edu.ua; ORCID ID: 0000-0003-2666-0616**Tetiana Odintsova***t.odintsova@kmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-2455-6778**Tetiana Kobys**Kyiv city clinical hospital №4, 17 Solomyanska St., Kyiv, Ukraine, 03110
tkobus@ukr.net; ORCID ID: 0000-0003-4338-9397

Sleep disorders (SD) have a crucial impact on enhancement of disability and decreasing quality of life alongside with motor, cognitive and psycho-emotional disorders in patients suffering from multiple sclerosis (MS). The aim of our study was to determine efficiency of treatment of MS patients suffering from sleep disorders associated with anxiety and evaluation of possible medication's effect on fatigue severity, cognitive impairment and asthenia features among participants. Twenty patients enrolled in the current study were suffering from MS with relapsing-remitting and secondary-progressive types (mean age $43,7 \pm 8,9$; disease duration $11,3 \pm 7,6$) and had sleep disorders of different severity associated with anxiety. The following questionnaires were applied in the study: The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Asthenic State Scale (ШАС). According to results of the Pittsburgh Sleep Quality Index 10% of participants had mild sleep disorders, 35% had moderate and 55% had severe. Based on HAM-A results 30% had mild, 25% had mild and 45% had severe anxiety. A drug Valeo-Dorm Duo (kryzin, melatonin) was applied for treatment. The dynamics of sleep quality, anxiety, cognitive impairment and asthenia indicators during the treatment were evaluated with the use of corresponding scales. A significant improvement of sleep quality was found in 70% of patients after treatment, as well as decreased level of anxiety in 45% to mild and in 55% to moderate according to HAM-A scale. Applying of Valeo-Dorm Duo proved to be effective in cases of treatment of patients suffering from a combination of sleep disorders with anxiety. It prompted sleep normalization and decreasing of anxiety and asthenia symptoms, thus the treatment improved quality of life of these patients.

Key words: multiple sclerosis, sleep disorders, anxiety, fatigue, diagnostics, pharmacological treatment.