

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА:  
КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙНиколай Николаевич Спири<sup>1</sup>, Дмитрий Сергеевич Касаткин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава»,  
г. Ярославль, 150000, ул. Революционная, д.5, e-mail: nnspirin@yandex.ru, <sup>2</sup>МУЗ «Городская  
поликлиника №5», г. Ярославль, 150033, Тутаевское шоссе, д.85, e-mail: mirsil@mail.ru

Реферат: Представлены современные данные, в том числе результаты собственных исследований, о патогенетических механизмах психоэмоциональных нарушений при рассеянном склерозе. Обобщены результаты доказательных исследований эффективности фармакотерапии и нефармакологических методов коррекции депрессии и хронической усталости.

Ключевые слова: рассеянный склероз, усталость, астения, утомляемость, депрессия, психоэмоциональные нарушения, качество жизни, симптоматическая терапия.

ТАРКАУ СКЛЕРОЗ СИМПТОМАРНЫ ТЕРАПИЯСЕ:  
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬ БОЗЫЛЫШЛАРНЫ  
КОРРЕКЦИЯЛ•Ү

Спири<sup>1</sup> Николай Николаевич,  
Касаткин<sup>2</sup> Дмитрий Сергеевич

<sup>1</sup>Ярославль д•үл•т медицина академиясе, Ярославль,  
150000, Революция ур., 5, e-mail: nnspirin@yandex.ru,  
<sup>2</sup>№5 поликлиника, Ярославль ш•һ•ре, 150033, Тутаев  
шосесы, 85, e-mail: mirsil@mail.ru

Таркау склероз вакытындагы психоэмоциональ бозылышларны• патогенетик механизмнары хақында заманча м•гълүматлар, шул ис•пт•н ш•хси тикшеренү н•ти•л•ре т•к•дим ител•. Депрессия һ•м хроник арыганлыкны коррекциял•үд• фармакотерапияне• һ•м фармакологияг• карамаган ысулларны• н•ти•л•леген исбатлаган тикшеренүл•р гомумил•штерел•.

Төп төшенч•л•р: таркау склероз, арыганлык, астения, талчыгу, депрессия, психоэмоциональ бозылышлар, тормыш сыйфаты, симптомнар терапиясе.

SYMPTOMATIC THERAPY OF MULTIPLE SCLEROSIS:  
CORRECTION OF PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS

Nikolaj N. Spirin<sup>1</sup>, Dmitry S. Kasatkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavskaya State Medical Academy of the Russian Health Ministry, Yaroslavl, 150000, Revolutionary Street, 5, e-mail: nnspirin@yandex.ru, <sup>2</sup>Polyclinic №5, Yaroslavl, 150033, Tutaevskoe highway, 85, e-mail: mirsil@mail.ru

There were presented contemporary data, including the results of our own investigations about pathogenetic mechanisms of psychoemotional disorders, which can be found at multiple sclerosis. The results of demonstrative investigations in effectiveness of pharmacotherapy and of nonpharmacological methods of depression correction and chronic fatigue were summarized.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, asthenia, depression, psychoemotional disorders, quality of life, symptomatic therapy.

Симптоматическая терапия и медико-социальная реабилитация при рассеянном склерозе (РС) направлена на восстановление двигательных и чувствительных функций, нормализацию психического состояния, трудоспособности, максимально возможное улучшение социальной активности больного и поддержание его независимости.

Эмоциональные и психопатологические изменения вносят значительный вклад в клиническую картину РС, так как могут серьезно нарушать многие виды ежедневной активности, снижать качество жизни пациентов и затруднять процесс реабилитации. К наиболее распространенным расстройствам можно отнести депрессию и хроническую усталость.

Наиболее распространенным при РС психоэмоциональным нарушением является синдром хронической усталости (в 75—90% случаев) [12, 14]. В основе клинических проявлений усталости при РС, как и при других хронических заболеваниях, по-видимому, лежит сложный комплекс взаимосвязанных механизмов. В зависимости от клинических особенностей она может быть разделена на три самостоятельные категории: астения («усталость покоя»), патологическая утомляемость («усталость действия») и усталость на фоне ухудшения других симптомов болезни [18, 34].

Наиболее распространенным проявлением усталости при РС является патологическая утомляемость — состояние, при котором степень усталости имеет прямую зависимость от нагрузки любой модальности — психической (стресс), физической, температурной [18], но, в отличие от утомляемости здоровых индивидов, неадекватна уровню нагрузки. Субъективно синдром воспринимается как прогрессивно снижающаяся по мере выполнения действия возможность

производить какие-либо манипуляции, причем имеет место так называемый паттерн утомляемости, т.е. изменение выраженности состояния в течение дня с резким усилением во второй его половине. Дневной отдых или короткий сон в этом случае частично помогает уменьшить степень выраженности синдрома [16]. Как и при других нозологиях, патологическая утомляемость может проявляться в двух формах — психической (снижение умственной активности в процессе выполнения мыслительной деятельности) и физической (падение мышечной активности при выполнении физических упражнений) утомляемости, при этом степень тяжести может варьировать от умеренной до резко выраженной [42]. Утомляемость при РС часто находится в прямой зависимости от температуры тела и/или окружающей среды (симптом Утгоффа) [22, 23, 24]. Важную роль в патогенезе утомляемости играет уменьшение скорости проведения по демиелинизированным нервным волокнам, снижение функциональной активности дофаминовых систем ствола мозга, а также нарушение функции мозжечка [1].

Менее распространенным вариантом синдрома усталости при РС является астения — состояние, при котором степень снижения психической и физической активности не зависит от физической, психической или иной нагрузки, причем ощущение усталости не исчезает после длительного сна и имеет место уже с момента пробуждения [18]. Данному состоянию часто сопутствуют другие проявления расстройств психической сферы, отмечаются расстройства сна, утрата аппетита и сексуальной функции, нарушения памяти и внимания, снижение мотивации. Ведущее значение в развитии астенического синдрома принадлежит нарушению функции лимбико-ретикулярного комплекса [10], проявляющемуся выраженным ослаблением и дисбалансом стимулирующих влияний на кору. Это ведет к неустойчивому состоянию всех компонентов функционирования нервной системы — мышления, эмоций, памяти, волевой сферы, вегетативной системы [8]. Важную роль играют также избыточная функция серотониновых систем ствола мозга и повышение уровня интерлейкина-6 [1].

Нефармакологические методы лечения, используемые для коррекции синдрома усталости, включают «энергосберегающие стратегии» и методики, направленные на снижение темпе-

ратуры тела. «Энергосберегающая стратегия» состоит из регулярных перерывов в выполняемой работе в течение дня, изменения рабочего места и жилого пространства по принципам эргономики, результатам анализа повседневной активности и его коррекции с целью формирования сбалансированного стиля жизни [11]. Эффективность проводимого «энергосберегающего тренинга» показана в виде снижения выраженности усталости и улучшения качества жизни [11, 25, 34, 7, 25]. Помимо этого, специфические физические упражнения (йога), снижая такие проявления, как спастичность и мозжечковую атаксию, способствуют уменьшению усталости [33], в отличие от простых аэробных упражнений, которые, несмотря на субъективное повышение качества жизни, не влияли на уровень усталости [31, 35, 46]. Физиотерапевтические процедуры (магнитотерапия) без упражнений не уменьшают усталости [32].

Охлаждение тела путем использования охлаждающих пакетов, холодных ванн и кондиционирования воздуха улучшает поструральную устойчивость [3], походку [50], уменьшает выраженность усталости [13]. Длительность эффекта подобных манипуляций варьирует от 30—45 минут до нескольких часов [44]. Для коррекции усталости используются также некоторые лекарственные препараты, в частности амантадин, 4-аминопиридин, 3,4-диаминопиридин, пемолин, L-карнитин, модафинил.

Использование амантадина сульфата в дозах от 200 до 400 мг/сут приводит к снижению уровня усталости при РС, увеличивает способность к концентрации, улучшает память по сравнению с таковыми при плацебо [5, 24]. Механизм действия амантадина связан с блокированием глутаматных NMDA-рецепторов и снижением чрезмерного стимулирующего влияния кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, что повышает внеклеточную концентрацию дофамина, посредством как интенсификации его выработки, так и блокады обратного захвата дофамина пресинаптическими нейронами. Амантадин угнетает NMDA-рецепторы нейронов черной субстанции, уменьшает поступление в них  $Ca^{2+}$ , что снижает возможность деструкции указанных нейронов. Учитывая механизм действия, мы можем предположить его влияние преимущественно на патологическую утомляемость при РС. Данный препарат зарегистрирован в РФ.

Эффективность аминопиридинов доказана в ходе двойных слепых исследований [40, 45, 48, 43], при этом 4-аминопиридин показал лучшие результаты в уменьшении температурной зависимости при РС, нежели 3,4-диаминопириндин [36]. Препараты являются агонистами потенциалзависимых «быстрых» калиевых каналов (в эксперименте *in vitro* способствовали улучшению проведения импульса через демиелинизированные участки нервного волокна). Вторым аспектом действия является усиление высвобождения ацетилхолина из терминалей аксона. Возможность широкого использования данных препаратов ограничена малым интервалом между минимальной и максимальной дозами, наиболее важным побочным эффектом препаратов является потенциальное увеличение частоты эпилептических приступов и снижение порога судорожной готовности мозга. Препараты не зарегистрированы в Европе и РФ. Следует отметить, что сходным механизмом действия стимуляции проведения импульса за счет блокады калиевой проницаемости мембраны и ингибирования холинэстеразы обладает ипидакрин (зарегистрирован в РФ), однако в доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, посвященных влиянию этого препарата на синдром усталости.

Психостимулятор пемолин в дозе 75 мг/сут также уменьшает выраженность усталости, однако его эффект несколько менее выражен, чем у амантадина. Дозы свыше 75 мг/сут увеличивают риск возникновения побочных эффектов в виде нарушения функции печени, тревожности, нарушений сна, что может нивелировать весь эффект терапии [49]. Препарат относится к группе амфетаминов, механизм действия которого связан в основном с увеличением выброса катехоламинов (норадреналина и дофамина). Препарат изъят FDA с рынка лекарственных средств в США в 2005 г., в РФ не зарегистрирован.

Модафинил —  $\alpha$ -адренергический препарат и в дозе от 200 до 400 мг/сут показал свою эффективность для коррекции усталости в ряде слепых исследований [38, 55, 21, 38]. Он особенно эффективен у пациентов с выраженной дневной сонливостью. Наиболее выраженные побочные эффекты препарата — головная боль, тревожность, раздражительность.

Ряд препаратов, рекомендованных для коррекции усталости, при проведении исследований в рамках доказательной медицины

не подтвердили свою эффективность. В частности, по данным Tomassini, препаратом, снижающим выраженность усталости при РС, назван L-карнитин, который в эксперименте снижал выраженность симптоматики у 29% пациентов в сравнении с 21% на амантадине [47]. Другим примером может служить исследование D.M. Wingerchuk (2005), в котором показан эффект назначения аспирина в дозе 1300 мг/сут для коррекции усталости при РС [51].

В силу ограниченности спектра препаратов для лечения усталости при РС, зарегистрированных в РФ, перспективным представляется использование «побочных» эффектов препаратов, успешно зарекомендовавших себя в профилактике и лечении РС. Так, в ряде исследований показана эффективность в снижении уровня усталости препаратов, изменяющих течение РС, в частности глатирамера ацетата (копаксон) [17, 37, 19, 28, 53], в противовес препаратам бета-интерферона, использование которых увеличивает выраженность усталости. Данный факт позволяет проводить дифференцированное назначение иммуномодуляторов в случае одинакового эффекта от лечения на течение РС в пользу копаксона. В качестве механизма действия копаксона наиболее вероятным представляется его угнетающее влияние на выработку интерлейкина-6, что опосредовано приводит к снижению выраженности астении.

Вторым по частоте психоэмоциональным расстройством при РС является депрессия, которая встречается примерно у 50—60% пациентов [4, 10]. Выраженность её колеблется от легкой до тяжелой с возможным развитием суицидального поведения. Распространенность биполярного расстройства в популяции пациентов с РС примерно в 2 раза превышает таковую в популяции в целом [41]. Депрессия влияет на качество жизни пациента с РС, его приверженность лечению и комплаентность, что заставляет обращать особое внимание на коррекцию этого состояния при РС. Причиной развития депрессии может быть как непосредственное повреждение отдельных участков мозга (на МРТ у пациентов с депрессией отмечается преобладание очагов в правом полушарии мозга — височных, лобных, теменных долях) и больший объем очагового поражения, так и реакция на сообщаемый диагноз, особенности течения заболевания, необходимость ежедневного выполнения инъекций при приеме иммуномодуляторов.

Коррекция проявлений депрессии начинается с проведения немедикаментозных методов воздействия. В ряде исследований продемонстрирована эффективность психотерапии у пациентов с РС [6, 27, 29, 30], причем наибольший эффект отмечался при проведении когнитивно-поведенческой терапии с выработкой активного копинг-поведения на противодействие симптомам болезни, чем при использовании специфических психотерапевтических методик.

Медикаментозное лечение депрессии при РС может использоваться как дополнение к психотерапии, так и как основной метод. Лечение принципиально не отличается от такового при других заболеваниях, сопровождающихся депрессивной симптоматикой [15], при этом применяются все основные группы препаратов. В исследованиях показана эффективность трициклического антидепрессанта дезипрамина [41] и селективного ингибитора обратного захвата серотонина сертралина в сочетании с психотерапией [29], а также ингибитора моноаминоксидазы А моклобемида [2]. При этом не обнаружено существенных различий в эффективности воздействия разных групп препаратов на депрессивную симптоматику. При выборе препарата необходимо ориентироваться на другие проявления заболевания, в частности на наличие усталости. В этом случае предпочтительной группой препаратов являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина со стимулирующим эффектом либо обладающие вегетостабилизирующим действием (венлафаксин, мелипрамин).

Препараты, изменяющие течение РС, в частности бета-интерфероны, могут вызывать/усиливать проявления депрессии, хотя этот факт оспаривается рядом авторов [20, 52]. В противоположность интерферонам, терапия глатирамера ацетатом не сопровождается подобными побочными эффектами, что позволяет рекомендовать использование копаксона у пациентов с риском развития депрессии либо в случае появления ее на фоне терапии интерферонами.

Ранняя инвалидизация пациентов с РС достаточно часто обусловлена не только и не столько неврологическим дефицитом, сколько трудностями социальной и психологической адаптации, что в значительной степени усугубляется наличием психоэмоциональных нарушений и требует пристального внимания

специалистов к этой проблеме при лечении РС. Другим важным фактором, подтверждающим актуальность проблемы, является наличие прямых и косвенных связей между эмоциональным фоном и состоянием иммунитета, в частности стрессзависимых обострений, что переводит коррекцию психоэмоционального фона при РС из раздела симптоматического лечения в патогенетическое.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Касаткин, Д.С.* Возможные механизмы формирования синдрома усталости в клинике рассеянного склероза / Д.С. Касаткин, Н.Н. Спирин // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: приложение к журн. — 2006. — Вып. 3. — С. 87—92.
2. *Barak, Y.* Moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an open-label safety trial / Y. Barak, E. Ur, A. Achiron // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 1999. — Vol.11. — P. 271—273.
3. *Beenakker, E.A.* Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production / E.A. Beenakker, T.I. Oparina, A. Hartgring et al. // Neurology. — 2001. — Vol.57. — P. 892—894.
4. *Chwastiak, L.* Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample / L. Chwastiak, D.M. Ehde, L.E. Gibbons et al. // Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol.159. — P.1862—1868.
5. *Cohen, R.A.* Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis / R.A. Cohen, M. Fisher // Arch. Neurol. — 1989. — Vol.46. — P. 676—680.
6. *Crawford, J.D.* Group psychotherapy: benefits in multiple sclerosis / J.D. Crawford, G.P. McIvor // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1985. — Vol.66. — P. 810—813.
7. *Di Fabio, R.P.* Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis / R.P. Di Fabio, J. Soderberg, T. Choi et al. // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1998. — Vol.79. — P. 141—146.
8. *Du Boistesselin, R.* Hydrotherapeutics and biophysiological developments. Roles of certain regulatory structures in asthenia: detection of Arcalion binding by histofluorescence // Gaz. Med. — 1988. — Vol. 95, Suppl.3. — P. 21—24.
9. *Ebers, G.C.* Clinical features In: Multiple Sclerosis [Paty D.W., Ebers G.C. (eds)]. — Philadelphia: FA Davis, 1998. — P. 135—182.
10. *Feuerstein, C.* Neurophysiological data concerning fatigue. Role of activator reticular formation // Entretiens de Bichat. — 1992. — Hors-serie. — P. 11—19.
11. *Finlayson, M.* Pilot study of an energy conservation education program delivered by telephone conference call to people with multiple sclerosis // NeuroRehabilitation. — 2005. — Vol.20. — P. 267—277.
12. *Fisk, J.D.* The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis / J.D. Fisk, A. Pontefract, P.G. Ritvo et al. // Can. J. Neurol. Sci. — 1994. — Vol.21. — P. 9—14.

13. *Flensner, G.* The cooling-suit: case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis / G. Flensner, C. Lindencrona // *J. Adv. Nurs.* — 2002. — Vol.37. — P. 541—550.
14. *Freal, J.E.* Symptomatic fatigue in multiple sclerosis / J.E. Freal, G.H. Kraft, J.K. Coryell // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1984. — Vol.65. — P.135—138.
15. *Gil, D.* Antidepressants for depression in medical illness / D. Gil, S. Hatcher // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol.4. — CD001312.
16. *Heesen, C.* Cognitive impairment correlates with hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis / C. Heesen, S.M. Gold, A. Raji et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2002. — Vol.27, №4. — P.505—517.
17. IFNB Multiple Sclerosis Study Group Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43. — P.655—661.
18. *Iriarte, J.* Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors / J. Iriarte, M.L. Subira, P. Castro // *Mult.Scler.* — 2000. — Vol.6. — №2. — P.124—130.
19. *Jacobs, L.D.* Intramuscular Interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis / L.D. Jacobs, D.L. Cookfair, R.A. Rudick et al. // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol.39. — P. 285—294.
20. *Kappos, L.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes / L. Kappos, C.H. Polman, M.S. Freedman et al. // *Neurology.* — 2006. — Vol.67, №7. — P.1242—1249.
21. *Kraft, G.H.* Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study / G.H. Kraft, J. Bowen // *Neurology.* — 2005. — Vol.65. — P.1995—1997.
22. *Krupp, L.B.* Fatigue in multiple sclerosis / L.B. Krupp, L.A. Alvarez, N.G. LaRocca et al. // *Arch. Neurol.* — 1989. — Vol.46. — P. 841—842.
23. *Krupp, L.B.* The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus / L.B. Krupp, N.G. LaRocca, J. Muir-Nash et al. // *Arch. Neurol.* — 1989. — Vol.46. — P. 1121—1123.
24. *Krupp, L.B.* Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo / L.B. Krupp, P.K. Coyle, C. Doscher et al. // *Neurology.* — 1995. — Vol.45. — P. 1956—1961.
25. *Mathiowetz, V.G.* Efficacy of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis / V.G. Mathiowetz, K.M. Matuska, M.E. Murphy // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2001. — Vol.82. — P. 449—456.
26. *Mathiowetz, V.G.* Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis / V.G. Mathiowetz, M.L. Finlayson, K.M. Matuska et al. // *Multiple Sclerosis.* — 2005. — Vol.11. — P. 592—601.
27. *Mendoza, R.J.* Unit management of depression of patients with multiple sclerosis using cognitive remediation strategies: a preliminary study / R.J. Mendoza, D.J. Pittenger, C.S. Weinstein // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2001. — Vol.15. — P. 9—14.
28. *Metz, L.M.* The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue / L.M. Metz, S.B. Patten, C.J. Archibald et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2004. — Vol.75, 7. — P. 1045—1047.
29. *Mohr, D.C.* Comparative outcomes for individual cognitive-behaviour therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis / D.C. Mohr, A.C. Boudewyn, D.E. Goodkin et al. // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 2001. — Vol.69. — P. 942—949.
30. *Mohr, D.C.* A preliminary report on a skills-based telephone-administered peer support programme for patients with multiple sclerosis / D.C. Mohr, H. Burke, V. Beckner et al. // *Mult. Scler.* — 2005. — Vol.11. — P. 222—226.
31. *Mostert, S.* Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis / S. Mostert, J. Kesselring // *Mult. Scler.* — 2002. — Vol.8. — P. 161—168.
32. *Mostert, S.* Effect of pulsed magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with MS — a randomised controlled trial / S. Mostert, J. Kesselring // *Mult. Scler.* — 2005. — Vol.11. — P. 302—305.
33. *Oken, B.S.* Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis / B.S. Oken, S. Kishiyama, D. Zajdel et al. // *Neurology.* — 2004. — Vol.62. — P. 2058—2064.
34. *Patti, F.* The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis / F. Patti, M.R. Ciancio, E. Reggio et al. // *J. Neurol.* — 2002. — Vol. 249. — P. 1027—1033.
35. *Petajan, J.H.* Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis / J.H. Petajan, E. Gappmaier, A.T. White et al. // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol.39. — P. 432—441.
36. *Polman, C.H.* 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis / C.H. Polman, F.W. Bertelsmann, R. de Waal et al. // *Arch. Neurol.* — 1994. — Vol.51. — P. 1136—1139.
37. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group Randomised double-blind placebo-controlled study of Interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Lancet.* — 1998. — Vol.352. — P.1498—1504.
38. *Rammohan, K.W.* Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study / K.W. Rammohan, D.J. Lynn // *Neurology.* — 2005. — Vol.65. — P. 1995—1997.
39. *Rammohan, K.W.* Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study / K.W. Rammohan, J.H. Rosenberg, D.J. Lynn et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2002. — Vol.72. — P.179—183.
40. *Rossini, P.M.* Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine / P.M. Rossini, P. Pasqualetti, C. Pozzilli et al. // *Mult. Scler.* — 2001. — Vol.7. — P. 354—358.
41. *Schiffer, R.B.* Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis / R.B. Schiffer, N.M. Wineman // *Am. J. Psychiatry.* — 1990. — Vol.147. — P. 1493—1497.
42. *Schwid, S.R.* Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions / S.R. Schwid, M. Covington, B.M. Segal et al. // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 2002. — Vol.39. — №2. — P.211—224.

43. *Schwid, S.R.* Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis / S.R. Schwid, M.D. Petrie, M.P. McDermott et al. // *Neurology*. — 1997. — Vol.48. — P. 817—821.

44. *Schwid, S.R.* A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS / S.R. Schwid, M.D. Petrie, R. Murray et al. // *Neurology*. — 2003. — Vol.60. — P. 1955-1960.

45. *Sheean, G.L.* An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4-diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis / G.L. Sheean, N.M. Murray, J.C. Rothwell et al. // *Brain*. — 1998. — Vol.121. — P. 967—975.

46. *Surakka, J.* Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial / J. Surakka, A. Romberg, J. Ruutiainen et al. // *Clin. Rehabil.* — 2004. — Vol.18. — P. 737—748.

47. *Tomassini, V.* Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial / V. Tomassini, C. Pozzilli, E. Onesti et al. // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 218. — P.103—108.

48. *Van Diemen, H.A.* The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study / H.A. Van Diemen, C.H. Polman, van T.M. Dongen et al. // *Ann. Neurol.* — 1992. — Vol.32. — P. 123—130.

49. *Weinshenker, B.G.* A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis / B.G. Weinshenker, M. Penman, B. Bass et al. // *Neurology*. — 1992. — Vol.42. — P. 1468—1471.

50. *White, A.T.* Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis / A.T. White, T.E. Wilson, S.L. Davis et al. // *Mult. Scler.* — 2000. — Vol.6. — P.176—180.

51. *Wingerchuk, D.M.* A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis / D.M. Wingerchuk, E.E. Benarroch, P.C. O'Brien. // *Neurology*. — 2005. — Vol.64, №7. — P. 1267—1269.

52. *Zephir, H.* Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy / H. Zephir, J. De Seze, T. Stojkovic et al. // *Mult. Scler.* — 2003. — Vol. 9. — P. 284—288.

53. *Ziemssen, T.* Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis / T. Ziemssen, J. Hoffman, R. Apfel et al. // *Health Qual. Life Outcomes*. — 2008. — Vol.6. — P. 67.

54. *Ziemssen, T.* Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — Vol.277. — Suppl.1. — P. 37—41.

55. *Zifko, U.A.* Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study / U.A. Zifko, M. Rupp, S. Schwarz et al. // *J. Neurol.* — 2002. — Vol.249. — P. 983—987.

Поступила 15.02.10.

