

Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО

Центр экстрапиримидных заболеваний,
Москва

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, мадопар.

Синдром беспокойных ног (СБН) – сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое (чаще в вечернее и ночное время), вынуждают больного совершать облегчающие их движения и часто приводят к нарушению сна [1, 4, 8]. СБН был впервые описан Thomas Willis в 1672 г., однако систематическое исследование синдрома началось лишь с 40-х годов XX века работами шведского невролога К.А. Ekbom, в честь которого СБН называли синдромом Экбома [7].

Более чем в половине случаев СБН возникает в отсутствие какого-либо другого неврологического или соматического заболевания (первичный или идиопатический СБН). Первичный СБН, как правило, проявляется в первые три десятилетия жизни (СБН с ранним началом) и может иметь наследственный характер. В различных клинических сериях СБН доля семейных случаев колебалась от 30 до 92 %. Анализ семейных случаев свидетельствует о возможном аутосомно-доминантном типе передачи с почти полной пенетрантностью, но вариабельной экспрессивностью патологического гена. Предполагают как полигенную, так и моногенную природу заболевания. В некоторых семьях выявлена связь СБН с локусами на 12, 14 и 9 хромосомах. Возможно, в значительной части случаев заболевание имеет мультифакториальную природу, возникая в результате сложного взаимодействия генетических и внешних факторов [3, 5, 8].

Симптоматический (вторичный) СБН чаще дебютирует после 45 лет (СБН с поздним началом) [2, 5]. Три основные причины вторичного СБН: беременность, уремия и дефицит железа (при наличии анемии или в её отсутствие). СБН выявляется у 15–80 % больных с уремией (чаще всего у лиц, находящихся на диализе) и почти у 20 % беременных. У беременных симптомы появляются лишь во II–III триместре и исчезают в течение месяца после родоразрешения, но иногда стойко сохраняются. Кроме того, случаи СБН описаны при сахарном диабете, амилоидозе, криоглобулинемии, недостаточности витамина В₁₂, фолиевой кислоты, тиамина, магния, алкоголизме, заболеваниях щитовидной железы, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, порфирии, облитерирующих заболеваниях артерий или хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Описан СБН и у больных с радикулопатиями, а также с поражениями спинного мозга, как правило, шейного или грудного отделов (например, при травмах, спондилогенной шейной миелопатии, опухолях, миелитах, рассеянном склерозе).

Возможно, что у части больных СБН дефицит железа, злоупотребление кофе, полиневропатия или другие факторы лишь выявляют имеющуюся наследственную предрасположенность, что отчасти размывает границу между первичным и вторичным вариантами СБН [2].

СБН иногда выявляют у больных с болезнью Паркинсона, эссенциальным тремором, синдромом Туретта, болезнью Гентингтона, боковым амиотрофическим склерозом, постполиомиелитическим синдромом, однако остаётся неясным, объясняется ли это сочетание случайным совпадением (из-за высокой распространённости СБН), наличием общих патогенетических механизмов или применением лекарственных средств [2, 13].

При общем и неврологическом осмотре у больных с первичным СБН обычно не выявляются какие-либо отклонения. Но при симптоматическом СБН можно обнаружить признаки соматического или неврологического заболевания, прежде всего, полиневропатии.

При первичном СБН симптомы обычно сохраняются в течение всей жизни, однако их интенсивность может значительно колебаться – она временно усиливается в период стресса, вследствие употребления кофеин-содержащих продуктов, после интенсивных физических нагрузок, во время беременности. В большинстве случаев со временем отмечается тенденция к медленному нарастанию симптомов. Но иногда наблюдаются периоды стационарного течения или ремиссии, которые могут продолжаться от нескольких дней до нескольких лет. Длительные ремиссии отмечаются у 15 % больных. При вторичном СБН течение зависит от основного заболевания, но часто имеет место тенденция к быстрому нарастанию симптомов. Спонтанные ремиссии при симптоматических формах наблюдаются редко [3, 4, 5].

Современные популяционные исследования показывают, что распространённость СБН среди взрослого населения составляет 5–10 % [5, 15]. СБН встречается во всех возрастных группах, но чаще отмечается в среднем и пожилом возрасте (в этой возрастной группе его распространённость достигает 10–15 %) [21]. По данным ряда исследователей, с СБН связаны примерно 15 % случаев хронической инсомнии [8].

Таким образом, СБН следует отнести к частым заболеваниям, но диагностируется редко, в основном из-за малой осведомлённости практических врачей, которые зачастую склонны объяснять жалобы больных неврозом, психологическим стрессом, заболеваниями периферических сосудов, суставов или позвоночника. Тем не менее, в большинстве случаев диагностика СБН несложна и основывается преимущественно на клиническом анализе жалоб больного.

Синдромальная диагностика синдрома беспокойных ног

Клинически СБН характеризуется двумя основными группами симптомов: субъективными патологическими ощущениями и избыточной двигательной активностью, которые тесно связаны между собой.

Сенсорные симптомы СБН представлены ощущениями зудящего, скребущего, колющего, распирающего или давящего характера, чувством ползания мурашек. Некоторые больные жалуются на тупую мозжащую или интенсивную режущую боль, но чаще эти ощущения не имеют болезненного характера, хотя могут быть крайне тягостными и неприятными. Болезненные патологические ощущения, испытываемые пациентами, принято обозначать как дизестезии, неболезнен-

ные – как парестезии, однако граница между ними условна [4].

Патологические ощущения при СБН поначалу имеют ограниченную локализацию и возникают в глубине голени, значительно реже (как правило, при полиневропатии) – в стопах. При последующем прогрессировании они нередко распространяются вверх, вовлекая бедра и руки, изредка туловище и область промежности. Неприятные ощущения обычно возникают с обеих сторон, но более чем в 40 % случаев бывают асимметричными, а иногда даже односторонними.

Характерная особенность патологических ощущений при СБН заключается в зависимости от двигательной активности и позы. Обычно они возникают и усиливаются в покое (в положении сидя и особенно лежа), но уменьшаются при движении. Чтобы облегчить свое состояние, больные вынуждены вытягивать и сгибать конечности, встряхивать, растирать и массировать их, ворочаться в постели, вставать и ходить по комнате или переминаясь с ноги на ногу. Во время движения неприятные ощущения уменьшаются или проходят, но стоит больному лечь, а иногда и просто остановиться, как они вновь усиливаются. У каждого пациента в конечном итоге формируется свой репертуар движений, помогающих ему уменьшить неприятные ощущения в конечностях. Симптомы СБН имеют четкий суточный ритм, появляясь или усиливаясь в вечерние и ночные часы. В среднем максимальной выраженности симптомы достигают в период от 0 до 4 часов утра, а минимальной выраженности – в период от 6 до 10 часов утра. Первоначально у большинства больных симптомы появляются примерно через 15–30 минут после того, как они ложатся в постель. Но в последующем время их появления может становиться всё более ранним, вплоть до дневных часов. В тяжёлых случаях характерный суточный ритм исчезает, и симптомы становятся перманентными. Они могут возникать не только в лежачем положении, но и в положении сидя и способны сделать невыносимыми посещение кино или театра, полёт на самолёте, длительную поездку в автотранспорте.

Прямым следствием неприятных ощущений в конечностях и необходимости постоянно совершать движения является нарушение сна – инсомния. Жалоба на плохой сон является ведущей у большинства больных, и именно она чаще всего приводит их к врачу. Следствием инсомнии является быстрая утомляемость и сниженное внимание в дневное время. У многих пациентов отмечается сопутствующая депрессия.

Нарушения сна при СБН усугубляют периодические движения конечностями (ПДК), которые возникают во сне у 80 % больных с СБН. Они представляют собой ритмичные кратковременные подергивания, которые чаще всего наблюдаются в ногах, носят стереотипный характер и включают тыльное сгибание больших пальцев стопы иногда с веерообразным разведением остальных пальцев или сгибанием всей стопы. В более тяжёлых случаях происходит также сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах. ПДК продолжаются от 0,5 до 5 с и возникают сериями с интервалами в 20–40 секунд на протяжении нескольких минут или часов. В лёгких случаях ни сами больные, ни их близкие родственники не подозревают о наличии ПДК, и они могут быть выявлены только с помощью полисомнографии. В тяжёлых случаях движения не прекращаются всю ночь и могут быть причиной частых пробуждений. В целом, интенсивность ПДК хорошо коррелирует с выраженностью проявлений СБН, поэтому их регистрация с помощью полисомнографии может служить

Таблица 1. Критерии диагностики синдрома беспокойных ног [4]

Категории признаков	Описание признаков
Обязательные критерии	1. Потребность (позыв) совершать движения ногами, обычно связанная или вызванная неприятными ощущениями в ногах (потребность совершать движения может не сопровождаться неприятными ощущениями, могут быть вовлечены руки и другие части тела). 2. Позывы совершать движения или неприятные ощущения начинаются или усиливаются во время отдыха или отсутствия активности. 3. Позывы к движениям или неприятные ощущения частично или полностью облегчаются движением на тот период, пока оно длится. 4. Позывы совершать движения или неприятные ощущения более выражены в вечернее и ночное время, чем днём. В наиболее тяжёлых случаях ухудшение в ночное время может быть незаметным, но должно отмечаться ранее.
Подтверждающие клинические признаки	1. Положительный семейный анамнез 2. Реакция на дофаминергические средства (> 90 %) 3. Периодические движения ногами (во время бодрствования или сна)
Сопутствующие клинические признаки	1. Естественное клиническое течение* 2. Расстройства сна 3. Отсутствие изменений при физикальном и неврологическом осмотре**

Примечание. * – хроническое стационарное или медленно прогрессирующее течение с периодами ухудшения и улучшения или ремиссии; ** – при первичной форме.

надёжным объективным методом оценки эффективности терапии СБН [11].

Критерии диагностики СБН, предложенные Международной исследовательской группой по СБН [4], представлены в таблице 1.

СБН приходится дифференцировать с акатизией, синдромом «болезненные ноги–движущиеся пальцы», гипническими подергиваниями, ночными крампи, парестетической мералгией, сенсорными проявлениями полиневропатий, фибромиалгией. При отклонении от типичной клинической картины синдрома или при неэффективности стандартной терапии для подтверждения диагноза показана полисомнография.

Нозологическая диагностика синдрома беспокойных ног

После диагностирования СБН следует, прежде всего, исключить его вторичный характер, проведя тщательное неврологическое и соматическое обследование больного. Объём лабораторного и инструментального обследования диктуется необходимостью исключения полиневропатии (в т. ч. с помощью стимуляционной и игольчатой электромиографии), заболеваний спинного мозга, периферических сосудов, дефицита железа, анемии, уремии, печёночной недостаточности, сахарного диабета, хронических заболеваний лёгких, ревматических болезней, дефицита магния и витаминов. Следует подчеркнуть, что о дефиците железа в организме более надёжно свидетельствует уровень ферритина, а не сывороточного железа.

Лечение основного заболевания

При симптоматическом СБН лечение в первую очередь должно быть направлено на коррекцию первичного заболевания или восполнение выявленного дефицита (железа, фолиевой кислоты, магния и т. д.). Коррекция дефицита железа с назначением препаратов железа показана в том случае, когда содержание ферритина в сыворотке ни-

же 50 мкг/мл. Обычно назначают сульфат, глюконат или fumarat железа в дозе 325 мг (65 мг элементарного железа) в сочетании с витамином С (100–200 мг) 2–3 раза в день между приёмами пищи. Более быстрый эффект даёт в/в введение декстрана железа (100–200 мг элементарного железа каждые 1–4 дня). Лечение проводится под контролем ферритина, уровень которого должен поддерживаться на уровне выше 50 мкг/л. Следует избегать перегрузки железом, угрожающей развитием гемохроматоза.

Следует также отменить средства, способные усиливать проявления СБН:

- нейролептики и другие антидофаминергические средства (метоклопрамид);
- антидепрессанты: трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, миртазапин;
- препараты лития;
- адреномиметики (тербуталин);
- антигистаминные средства (за исключением средств, не пересекающих гематоэнцефалический барьер, например, лоратадин);
- антагонисты H₂-рецепторов;
- нифедипин и другие антагонисты кальция;
- бета-блокаторы.

При первичном СБН основой лечения является симптоматическая терапия, с помощью которой удастся добиться полного регресса симптомов у значительной части больных.

Немедикаментозное лечение синдрома беспокойных ног

Всем больным рекомендуют усиленную умеренную физическую нагрузку в течение дня, соблюдение определённого ритуала отхода ко сну, вечерние прогулки, вечерний душ, сбалансированную диету с отказом от употребления в дневное и вечернее время кофе, крепкого чая и других кофеин-содержащих продуктов (например, шоколада или кока-колы), ограничение алкоголя, прекращение курения, нормализацию режима дня.

Ещё К.А. Екбом (1945) отмечал, что симптомы СБН более выражены у больных с холодными стопами, тогда как при повышении температуры тела они уменьшаются. В связи с этим тёплая ножная ванна или лёгкий разогревающий массаж ног перед сном могут значительно улучшить состояние. В ряде случаев оказываются эффективными чрескожная электростимуляция, вибромассаж, дарсонвализация голеней, рефлексотерапия или магнитотерапия [7].

Медикаментозная симптоматическая терапия

Лекарственные средства при СБН принято назначать в тех случаях, когда он значительно нарушает жизнедеятельность больного, а немедикаментозные меры оказываются недостаточно эффективными. В лёгких случаях, особенно при эпизодическом появлении симптомов, можно ограничиться приёмом седативных средств растительного происхождения либо назначением плацебо, которые могут дать хороший, но иногда лишь временный эффект. В более тяжёлых случаях, сопровождающихся стойким нарушением сна, приходится выбирать препарат из четырёх основных групп: бензодиазепинов, дофаминергических средств, антиконвульсантов, опиоидов [17]. В таблице 2 средства, применяющиеся в лечении СБН, разделены на группы в зависимости от степени доказанности их эффективности в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Бензодиазепины ускоряют наступление сна и уменьшают частоту пробуждений, но относительно мало влияют на специфические сенсорные и двигательные проявления СБН, а также периодические движения конечностями. Из бензодиазепинов чаще всего применяют клоназепам (0,5–1 мг за 30–40 мин до сна). Возможно назначение и других средств (алпразолама, лоразепама), а также агонистов бензодиазепиновых рецепторов (например, золпидема в дозе 5–10 мг на ночь). Однако при длительном применении бензодиазепинов возникает опасность развития толерантности с постепенным снижением эффекта и формирования лекарственной зависимости.

К отрицательным сторонам действия бензодиазепинов относятся также появление или усиление

Таблица 2. Эффективность лекарственных средств при СБН с позиций доказательной медицины [19]

Степень доказанности эффекта	Препараты
Средства с доказанной эффективностью	Леводопа/бенсеразид Прамипексол Каберголин Табапентин
Средства с вероятной эффективностью	Бромокриптин Карбамазепин Вальпроевая кислота Клонидин
Средства, эффективность которых предстоит доказать	Трамадол Амантадин Фолиевая кислота Препараты магния Золпидем Топирамат Клоназепам

Информация о препарате

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

Одна капсула содержит леводопы 100 или 200 мг и бенсеразид гидрохлорида 25 или 50 мг соответственно; во флаконах по 30 и 100 шт.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противопаркинсоническое средство. Повышает содержание дофамина в ЦНС (леводопа), ингибирует периферическую дофа-декарбоксилазу (бенсеразид).

ПОКАЗАНИЯ

Все формы паркинсонизма, кроме медикаментозной. Синдром беспокойных ног.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжёлые декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой и

МАДОПАР (Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария)

Капсулы 125 мг и 125 ГСС;

Таблетки 250 мг, диспергируемые 125 мг

эндокринной систем, печени, почек; психозы, тяжёлые психоневрозы, закрытоугольная глаукома, беременность, возраст (до полного завершения периода роста – 25 лет).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Анорексия, тошнота, рвота, сердечно-сосудистые нарушения (аритмии, ортостатическая гипотензия), психические расстройства (бессонница, агитация, депрессия), самопроизвольные движения (хореического или атетозного типа), повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, гемолитическая анемия, умеренная лейкопения и тромбоцитопения.

Разделы: Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

сонливости в дневное время, снижение либидо, усиление апноэ во сне, возникновение эпизодов спутанности сознания в ночное время, а также углубление когнитивных нарушений и постуральной неустойчивости у пожилых лиц. В связи с этим в настоящее время бензодиазепины в лёгких или умеренно выраженных случаях применяют эпизодически – в периоды ухудшений, а в тяжёлых случаях, требующих постоянного лечения, их назначают лишь при неэффективности дофаминергических средств [16, 17].

Дофаминергические препараты (препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов) в настоящее время являются основными средствами лечения СБН. Они влияют на весь спектр клинических проявлений СБН, в т. ч. и на периодические движения конечностями, способствуют нормализации сна. Дофаминергические средства столь эффективны при СБН, что положительная реакция на них может служить дополнительным критерием диагностики СБН, а её отсутствие, как, например, и при болезни Паркинсона, следует считать основанием для пересмотра диагноза. Дофаминергические средства эффективны как при первичном, так и при симптоматических вариантах СБН [6].

Эффективность дофаминергических средств и возможность ухудшения симптомов под влиянием нейролептиков указывают на то, что ключевым звеном патогенеза СБН является дефектность дофаминергических систем. С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у больных с СБН выявлено умеренное снижение захвата $[^{18}\text{F}]$ -флюородапы в скорлупе, что свидетельствует о дисфункции дофаминергических нейронов чёрной субстанции, но, в отличие от болезни Паркинсона, численность этих нейронов не снижается [20]. По мнению ряда авторов, ведущую роль в патогенезе СБН играет дисфункция не нигростриарной системы, а нисходящих диэнцефально-спинальных дофаминергических путей [13]. Эта система регулирует прохождение сенсорной импульсации через спинной мозг и, возможно, сегментарные механизмы двигательного контроля.

Леводопу при СБН применяют с 1985 года, когда впервые была показана её эффективность у этой категории больных. В настоящее время леводопу назначают в комбинации с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы бенсеразидом (Мадопар) или карбидопой (наком, синемет). Лечение начинают с 50 мг, которые больной должен принять за 1 ч до сна. При недостаточной эффективности через неделю дозу повышают до 100 мг, а если и эта доза не обеспечит необходимый эффект – до 200 мг. Оптимальнее всего при СБН использовать форму с замедленным высвобождением (например, Мадопар ГСС), однако для быстроты достижения эффекта её можно комбинировать со стандартными или диспергируемыми таблетками леводопы (Мадопар Д).

Приём леводопы обеспечивает адекватный эффект у 85 % больных. У многих больных она остаётся эффективной на протяжении многих лет, причём у части больных её эффективная доза может оставаться стабильной и даже снижаться [10]. Препараты леводопы обычно хорошо переносятся больными СБН, побочные эффекты (тошнота, мышечные спазмы, головная боль напряжения, раздражительность, головокружение, сухость во рту) обычно бывают лёгкими и не требуют отмены препарата. Учитывая быстрое наступление эффекта, отсутствие необходимости в титровании дозы, препараты леводопы могут рассматриваться как средства выбора при перемежающемся ухудшении симптомов.

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) стали применяться при СБН вскоре после того, как была показана эффективность леводопы – с 1988 года.

Сохрани точность движений



леводопа + бенсеразид = 4:1[®]
Мадопар

Золотой стандарт
лечения болезни
Паркинсона

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 125445, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

АДР могут рассматриваться как средства выбора при необходимости длительного ежедневного лечения СБН. При СБН применяют как эрголиновые препараты (бромокриптин, каберголин), так и неэрголиновые препараты (прамипексол, пирибедил) [12, 14]. Неэрголиновые препараты имеют преимущество, поскольку лишены таких побочных эффектов, как вазоспастические реакции, плевролёгочный, ретроперитонеальный фиброз, фиброз сердечных клапанов. Во избежание тошноты АДР принимают сразу после приёма пищи, а их дозу подбирают путём медленного титрования.

Прамипексол первоначально назначают в дозе 0,125 мг, затем при необходимости её постепенно увеличивают до достижения эффекта (обычно не более чем до 1 мг). Эффективная доза пирибедила колеблется от 50 до 150 мг. При лечении бромокриптином начальная доза составляет 1,25 мг, а эффективная – 2,5–7,5 мг. Лечение каберголином начинают с дозы 0,5 мг, а его эффективная доза составляет 1–3 мг. Указанную дозу обычно назначают однократно за 1–2 часа до сна (каберголин – за 2–3 часа до сна), но возможно её дробление на 2 приёма (дополнительный приём обычно назначают в ранние вечерние часы). Побочные эффекты при приёме АДР включают тошноту, утомляемость, головную боль, головокружение, дневную сонливость. Для предупреждения тошноты в начале лечения может быть назначен домперидон.

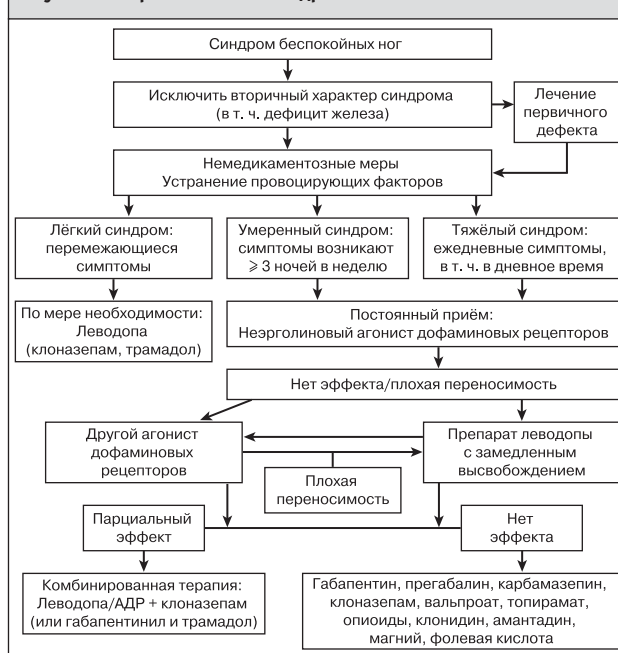
Вероятно, благодаря отсутствию денервации и нормальной численности дофаминергических нейронов, дофаминергические средства оказываются эффективными при СБН в дозах, значительно ниже тех, что применяются при болезни Паркинсона. Более того, такие побочные эффекты, как дискинезии и психозы (обычные для болезни Паркинсона), исключительно редки при СБН, тем не менее, в последние годы у больных СБН, принимающих АДР, описаны случаи нарушения контроля импульсов и компульсивного поведения. Если один из АДР оказался неэффективным или плохо переносится, его можно заменить другим препаратом из этой группы.

При недостаточной эффективности или переносимости дофаминергических средств прибегают к антиконвульсантам. Из антиконвульсантов наиболее чётко доказан эффект габапентина. Его назначают в дозе от 300 до 2 100 мг/сут, эффективными чаще всего оказываются дозы от 600 до 1 200 мг/сут [9]. Суточную дозу габапентина назначают однократно в вечернее время или дробят на 2–3 приёма. При уремии доза габапентина должна быть снижена. Наиболее частые побочные эффекты: сонливость, головокружение, периферические отёки.

Имеются сообщения об эффективности при СБН прегабалина (в дозе от 75 до 600 мг/сут в 1–2 приёма), карбамазепина (100–400 мг/сут, предпочтительнее использовать препарат с длительным высвобождением), вальпроевой кислоты (300–600 мг/сут однократно или в несколько приёмов, предпочтительнее использовать препарат с длительным высвобождением), топирамата (25–100 мг/сут в 1–2 приёма). Дополнительным показанием к применению антиконвульсантов у пациентов с СБН является наличие у пациентов болезненных ощущений (при так называемом «болезненном» варианте СБН).

Опиоидные препараты (трамадол – 50–200 мг, кодеин – 15–60 мг, дигидрокодеин – 60–120 мг и другие) способны значительно уменьшить симптомы СБН и периодические движения конечностями, но риск развития лекарственной зависимости, тошноты и рвоты, нарушения дыхания, тяжёлых запоров делает их применение оправданным только в самых тяжёлых случаях при неэффективности других способов лечения.

Рисунок. Алгоритм лечения синдрома беспокойных ног



При СБН возможно применение и некоторых других средств:

- амантадина (100–300 мг/сут);
- клонидина (0,05–0,75 мг/сут);
- препаратов фолиевой кислоты (3 мг/сут);
- препаратов магния (12,4 ммоль/сут), однако их эффективность менее чётко подтверждена в контролируемых исследованиях [18].

Лечение СБН приходится проводить длительно на протяжении многих лет, в связи с этим очень важно следовать единой стратегии лечения. Иногда лечение проводят лишь в период усиления симптомов, но нередко больные для поддержания медикаментозной ремиссии вынуждены принимать те или иные препараты пожизненно. Лечение лучше начинать с монотерапии, выбирая препарат с учётом его эффективности у данного конкретного больного и наличия сопутствующих заболеваний. При недостаточной эффективности монотерапии или в тех случаях, когда из-за побочных эффектов не удаётся достигнуть терапевтической дозы одного из препаратов, возможно применение комбинации различных средств. Например, нередко прибегают к комбинации леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов либо дофаминергических средств и габапентина или бензодиазепинов. В ряде случаев целесообразно проводить последовательную ротацию нескольких эффективных у данного больного препаратов, что позволяет сохранять их эффективность многие годы. Алгоритм лечения СБН представлен на рисунке.

У больных уремией СБН представляет весьма серьёзную клиническую проблему, так как, помимо всего прочего, может резко затруднять проведение процедуры диализа. Нередко именно проявления СБН бывают основной жалобой пациента. Диализ обычно не способствует уменьшению симптомов СБН, и регресс проявлений СБН, как правило, достигается лишь после успешной пересадки почки. Некоторое облегчение могут дать антиконвульсанты, клоназепам, дофаминергические средства, однако последние менее эффективны, чем при идиопатическом СБН.

Особую трудность вызывает также лечение СБН у беременных. Ни один из препаратов, обычно применяемых при СБН, не может считаться безопасным при беременности. Поэтому при развитии СБН

во время беременности обычно ограничиваются немедикаментозными мерами (например, прогулка и тёплый душ перед сном) и назначением фолиевой кислоты (3 мг/сут), и препаратов железа (при наличии их дефицита). Лишь в тяжёлых случаях допускается применение малых доз клоназепама, а при их неэффективности – малых доз леводопы.

Осложнения долгосрочной терапии СБН дофаминергическими средствами

При длительном приёме леводопы у части больных длительность действия разовой дозы уменьшается до 2–3 часов, после чего может следовать рикошетное усиление симптомов СБН и периодических движений конечностями во второй половине ночи. Если доза леводопы не велика, в этом случае рекомендуют увеличение дозы или добавление второго приёма непосредственно перед сном или при ночном пробуждении. Однако при увеличении дозы леводопы рикошетное усиление симптомов может не устраняться, а лишь смещаться на ранние утренние часы, при этом его интенсивность может увеличиваться. Опыт показывает, что более разумной альтернативой в этой ситуации является переход на препарат леводопы с замедленным высвобождением (Мадопар ГСС). Препарат с замедленным высвобождением, действующий в течение 4–6 ч, обеспечивает хороший сон в течение всей ночи и предупреждает утреннее рикошетное усиление симптомов. Хотя имеются отдельные сообщения о возможности применения леводопы в комбинации с ингибитором КОМТ, способным удлинить её эффект, полезность подобной комбинации при СБН исследована недостаточно. В данной ситуации возможно также назначение АДР.

Примерно у половины больных на фоне длительного лечения леводопой симптомы постепенно начинают появляться все раньше (в дневное время), становятся более интенсивными и распространёнными, вовлекая другие части тела, сопровождаются усилением периодических движений конечностями. Данный феномен принято называть «аугментацией» (букв. «усилением»). Чем выше доза леводопы, тем аугментация развивается быстрее и оказывается более выраженной [14]. Эффект препарата укорачивается, а попытка увеличить дозу леводопы в этой ситуации лишь ухудшает состояние. Предполагают, что аугментация возникает на фоне избыточной концентрации дофамина в ЦНС. К развитию аугментации склонны пациенты с положительным семейным анамнезом.

При применении Мадопара ГСС в качестве базисной терапии СБН рикошетное усиление и аугментация наблюдаются реже, чем при приёме стандартных препаратов леводопы. В связи с этим Мадопар ГСС в настоящее время часто используют как средство первоначального лечения СБН. С целью предупреждения развития аугментации важно придерживаться минимальной эффективной дозы леводопы. При длительном применении АДР признаки аугментации выявляются реже, чем при приёме леводопы и почти никогда не бывают столь тяжёлыми. Аугментация возможна и при применении недофаминергических препаратов, например, при лечении трамadolом.

При развитии аугментации возможны следующие меры:

- исключить приём препаратов, способных усилить симптомы СБН (антигистаминных средств, антидепрессантов, нейролептиков – см. выше);
- проверить уровень ферритина в плазме и при необходимости скорректировать дефицит железа;
- снизить дозу леводопы или прибегнуть к её дроблению, назначив дополнительный приём в более раннее время;

- добавить АДР, снизив дозу леводопы, или полностью перейти с леводопы на АДР;
- если аугментация возникла на фоне приёма АДР, снизить дозу АДР или прибегнуть к её дроблению, назначив дополнительный приём в более раннее время, либо заменить АДР;
- заменить дофаминергические средства на недофаминергические, например, антиконвульсанты либо перейти на комбинацию дофаминергических и недофаминергических средств;
- в тяжёлых случаях возможно кратковременное применение трамadolа или других опиоидов.

Лечение коморбидных психических расстройств

Дофаминергические средства, устраняя симптомы СБН, не всегда приводят к нормализации сна, что требует добавления к ним седативных препаратов, например, бензодиазепа или тразодона (50–150 мг на ночь).

У больных СБН депрессия и тревожные расстройства (в частности, паническое расстройство) встречаются чаще, чем в популяции. Для лечения депрессии у больных с СБН могут использоваться тразодон, ингибиторы МАО, а также те трициклические или тетрациклические антидепрессанты, которые не обладают выраженным серотонинергическим действием (например, дезипрамин). Данные об эффекте селективных ингибиторов обратного захвата серотонина противоречивы: по-видимому, они способствуют усилению основных симптомов СБН, но у отдельных больных они, тем не менее, могут улучшать состояние. Большинство трициклических антидепрессантов, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, нейролептики противопоказаны (из нейролептиков безопасно лишь применение арипипразола).

Литература

1. Аверьянов Ю.Н., Подчуфарова Е.В. Синдром беспокойных ног // Неврологический журнал. 1997; 3: 12–16.
2. Левин О.С. Синдром беспокойных ног. Диагностика и лечение экстрапиримидных расстройств / Под ред. В.Н. Штока. М.: 2000; 124–138.
3. Левин О.С. Синдром беспокойных ног. Экстрапиримидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: Медпресс-информ, 2002; 425–434.
4. Allen R.P., Walters A.S., Montplaisir J. et al. Restless legs syndrome // Sleep Med. 2003; 4: 101–119.
5. Allen R.P. Contraversies and challenges in defining etiology and pathophysiology of restless legs syndrome // Am.J.Med. 2007; 120: 13–21.
6. Becker P.M., Jamieson A.O., Brown W.D. Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases // Sleep. 1993; 16: 713–716.
7. Ekblom K.A. Restless legs // Acta Med. Scand. 1945; 158: 5–123.
8. Earley C.J. Restless legs syndrome // N Engl J Med. 2003; 348: 2103–2109.
9. Happe S., Klosch G., Saletu B. et al. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin // Neurology. 2001; 57: 1717–1719.
10. Kaplan P.W. Levodopa in restless legs syndrome // Ann Pharmacotherapy. 1992; 26: 244–245.
11. Montplaisir J., Godbout R., Poirier G. et al. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: pathophysiology and treatment with L-dopa // Clin. Neuropharmacol. 1986; 9: 456–463.
12. Montplaisir J., Nicolas A., Denesle R. et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole // Neurology. 1999; 52: 938–943.
13. Ondo W., Jankovic J. Restless legs syndrome. Clinicoetiologic correlates // Neurology. 1996; 47: 1435–1441.
14. Paulus W., Trenkwalder C. Pathophysiology of dopaminergic therapy – related augmentation in restless legs syndrome // Lancet Neurology. 2006; 5: 878–886.
15. Phillips B., Young T., Finn L. et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults // Arch. Int. Med. 2000; 160: 2137–2141.
16. Saletu M., Anderer P., Saletu-Zyharz G. et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam // Eur. Neuropsychopharmacol. 2001; 11: 153–161.
17. Silber M.H., Ehrenberg B.L., Allen R.P. et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome // Mayo Clin Proc. 2004; 79: 916–922.

18. *Steiner J.C.* Clonidine helps restless legs syndrome // *Neurology*. 1987; 37: Suppl 1: 278.
19. *Trenkwalder C., Henning W.A., Montagna P. et al.* Treatment of Restless Legs Syndrome: An Evidence-Based Review and Implications for Clinical Practice // *Movement Disorders*. 2008; 23: 2267–2302.
20. *Turjanski N., Lees A.J., Brooks D.J.* Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies // *Neurology*.

1999; 52: 932–937.

21. *Ulfberg J., Nystrom B., Carter N. et al.* Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms // *Mov. Disord*. 2001; 16: 1159–1163.

22. *Walker S.L., Fine A., Kryger M.H.* L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia // *Sleep*. 1996; 19: 214–218.