

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА БЕСПОКОЙНЫХ НОГ

О.С. Левин¹, С.О. Махнев¹, Н.Н. Шиндряева²

¹ Центр экстрапирамидных заболеваний, кафедра неврологии РМАПО, Москва

² МЛПУ "Городская поликлиника № 7", Нижний Новгород

Синдром беспокойных ног (СБН) – одно из наиболее частых заболеваний человека, встречающееся у 2–5 % взрослого населения. Клинически СБН проявляется неприятными ощущениями в ногах, которые появляются в вечернее и ночное время – как правило, в покое – и вынуждают пациента совершать движения ногами, которые приводят к временному устранению дискомфорта. Основными осложнениями СБН являются нарушение ночного сна, дневная сонливость, психоэмоциональные расстройства, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. В основе СБН лежит дисфункция дофаминергических систем, прежде всего дiencephalospinalного пути, которая у части больных усугубляется дефицитом железа или другими факторами. Применение агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) позволяет быстро нормализовать состояние пациента. АДР остаются эффективными у больных с СБН в течение многих лет и являются основой долгосрочной терапии этого синдрома.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол

Restless legs syndrome (RLS) is one of the most common human diseases occurring in 2–5 % of the adults. Clinical manifestation of RLS is sense of discomfort in the legs that appear in the evening and night time – usually at rest, and force the patient to make movements by legs, which lead to the temporary elimination of discomfort. The main complications of RLS are nocturnal sleep dysfunction, daytime sleepiness, psychoemotional disorders, and increased risk of cardiovascular disease. Dysfunction of dopaminergic systems, particularly diencephalospinal pathway is underlying mechanism of RLS, which is exacerbated by iron deficiency or other factors in some cases. The use of dopamine agonists (DA) allows to quickly normalize the patient's condition. For many years, DAs are still effective in patients with RLS, and these drugs are the basis for long-term therapy of this syndrome.

Key words: restless legs syndrome, dopamine agonists, pramipexole

Синдром беспокойных ног как клиническая проблема

Синдром беспокойных ног (СБН) – одно из наиболее частых заболеваний человека, связанное с нарушением суточного ритма сна и бодрствования и проявляющееся характерными сенсомоторными симптомами [1, 13]. Современные популяционные исследования показывают, что распространенность СБН среди взрослого населения составляет около 2–5 % [6, 13, 30].

Основное клиническое проявление СБН – неприятные ощущения в нижних конечностях, которые появляются в покое, как правило, в вечернее и ночное время, и вынуждают больного совершать движения, при которых они поначалу проходят, но потом вновь возобновляются [2, 13]. Больные не могут заснуть в течение нескольких десятков минут или часов и часто просыпаются ночью. Следствием инсомнии являются сонливость, ослабление внимания, быстрая утомляемость в дневное время. Именно жалоба на плохой сон чаще всего приводит больного к врачу. По данным ряда иссле-

дователей, СБН может быть причиной примерно 15 % случаев хронической инсомнии [7, 13].

Нарушения сна усугубляют периодические движения конечностями (ПДК), возникающие во сне у 85 % больных с СБН. Они представляют собой ритмичные кратковременные подергивания, которые чаще всего наблюдаются в ногах. В легких случаях ни сами больные, ни их близкие родственники не подозревают о наличии ПДК, и они могут быть выявлены только с помощью полисомнографии. В тяжелых случаях движения не прекращаются всю ночь и могут быть причиной частых пробуждений. Интенсивность ПДК хорошо коррелирует с выраженностью проявлений СБН, а их регистрация с помощью полисомнографии может служить надежным объективным методом оценки эффективности терапии СБН [2, 6, 13].

Примерно у двух третей пациентов с СБН симптомы возникают хотя бы раз в неделю, а у трети – более двух раз, существенно нарушая качество жизни. В некоторых исследовани-

ях у пациентов с СБН отмечен более высокий риск артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [32].

Классификация СБН

Более чем в половине случаев СБН возникает в отсутствие какого-либо другого неврологического или соматического заболевания (первичный или идиопатический СБН). В других случаях СБН развивается как проявление иного заболевания (вторичный или симптоматический СБН) [2, 13]. Первичный СБН, как правило, проявляется в первые три десятилетия жизни (СБН с ранним началом) и может иметь семейный характер. Вторичный чаще дебютирует после 45 лет и может быть связан с беременностью, уремией, дефицитом железа (с анемией или без нее). Кроме того, случаи СБН описаны при сахарном диабете, амилоидозе, криоглобулинемии, дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты, тиамина, магния, при алкоголизме, заболеваниях щитовидной железы, фибромиалии, ревматоидном артрите, синдроме

Шегрена, порфирии, частичной резекции желудка [4, 6, 13, 31].

При первичном СБН симптомы обычно сохраняются в течение всей жизни, однако их интенсивность может значительно колебаться: временно усиливается в период стресса, вследствие употребления кофеин-содержащих продуктов, после интенсивных физических нагрузок, во время беременности и т. д. 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 [13].

Патогенез

Электрофизиологические и клинические данные свидетельствуют о том, что СБН связан с изменением функционального состояния подкорково-стволово-спинальных систем [2, 6]. Высокая эффективность дофаминергических средств (препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов – АДР) и возможность ухудшения симптомов под влиянием нейролептиков указывают на ключевое значение дисфункции дофаминергических систем в патогенезе СБН [10, 13]. Однако характер этой дисфункции остается неясным.

В цереброспинальной жидкости больных СБН повышено содержание дофамина и его метаболитов, в частности гомоанильной кислоты, что свидетельствует о повышенной продукции этого медиатора [10]. В соответствии с этим при СБН обнаруживают повышенный уровень дофамина в межклеточном пространстве. Но, по-видимому, ключевая особенность метаболизма дофамина в мозге связана с усилением колебаний его уровня в течение суток с наиболее низкими значениями вочные часы, что соответствует суточной ритмике клинических проявлений.

С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у больных СБН выявлено умеренное снижение захвата $[^{18}\text{F}]$ -флуородопы в склерупе,

что свидетельствует о дисфункции дофаминергических нейронов черной субстанции, но в отличие от болезни Паркинсона (БП) численность этих нейронов не снижается [10, 13]. С другой стороны, в некоторых исследованиях с помощью ПЭТ установлено снижение численности D₂-рецепторов в стриатуме, что подтверждается и данными посмертного исследования [10].

По мнению ряда авторов, ведущую роль в патогенезе СБН играет дисфункция не нигростриарной системы, а исходящих дизенцефально-спинальных дофаминергических путей, формируемых группой дофаминергических нейронов, расположенных в каудальном отделе таламуса и перивентрикулярном сером веществе среднего мозга [10, 13]. Дизенцефально-спинальные нейроны оканчиваются в задних рогах – в области, модулирующей прохождение соматосенсорной афферентации от конечностей. Терапевтический эффект дофаминергических средств при СБН предположительно опосредуется через D₂-/D₃-рецепторы.

Четкий суточный ритм клинических проявлений СБН может отражать заинтересованность структур гипоталамуса, в частности супрахиазмального ядра, регулирующих суточные циклы физиологических процессов в организме. Важная роль в развитии СБН принадлежит снижению содержания железа в мозге, что может влиять на состояние дофаминергической системы [31].

СБН и болезнь Паркинсона

Данные о частоте СБН у пациентов с БП противоречивы, в некоторых исследованиях у них отмечено 5-кратное повышение частоты СБН относительно общей популяции, тогда как в других различий не выявлено. В основе обоих заболеваний лежит дисфункция дофаминергических систем, но ее природа различна. Несомненно, что среди пациентов с СБН вероятность возникновения БП та же, что и в среднем по популяции. Проявления, дающие возможность диагностировать СБН у пациентов с БП, обычно появляются спустя несколько лет после дебюта БП, как правило на фоне длительной терапии леводопой, и чаще всего связаны с периодом “выключения”. Можно

полагать, что длительный прием дофаминергических средств может запускать механизм аугментации (по крайней мере у предрасположенных лиц), что в конце концов приводит к дебюту СБН. Вместе с тем следует с осторожностью диагностировать СБН при БП, т. к. его могут имитировать другие моторные и сенсорные проявления БП, в т. ч. связанные с моторными флюктуациями [2, 13].

Общие подходы к лечению СБН

Лекарственные средства при СБН обычно принято назначать в случаях, когда он значительно нарушает жизнедеятельность больного [23, 30]. В легких случаях, особенно при эпизодическом появлении симптомов, можно ограничиться приемом седативных средств растительного происхождения либо немедикаментозными мероприятиями (например, теплая ножная ванна или легкий разогревающий массаж ног перед сном). В более тяжелых случаях, сопровождающихся стойким нарушением сна, приходится выбирать препарат из четырех основных групп: дофаминергические средства, антиконвульсанты, бензодиазепины, опиоиды [23]. При вторичном СБН лечение должно направляться в первую очередь на коррекцию основного заболевания. Важно отменить или не назначать препараты, способные усиливать проявления СБН: нейролептики, метоклопрамид, антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, мираприпин), теофиллин, β -адреномиметики, антигистаминные средства (за исключением препаратов, не проникающих через гематоэнцефалический барьер, таких как лоратадин), антагонисты H₂-рецепторов, нифедипин и другие антагонисты кальция, β -адреноблокаторы [2, 13].

Коррекция дефицита железа с назначением его препаратов показана в том случае, когда содержание ферритина в сыворотке оказывается ниже нормы (обычно менее 50 мкг/мл) [30].

Дофаминергические препараты (препараты леводопы и АДР) в настоящее время являются основным средством лечения СБН. Они влияют на

весь спектр клинических проявлений этого синдрома, в т. ч. на ПДК, способствуют нормализации сна. Дофаминергические средства столь эффективны при СБН, что положительная реакция на них может служить дополнительным критерием диагностики СБН, а ее отсутствие, как, например, при БП, следует считать основанием для пересмотра диагноза [2, 6, 13]. Дофаминергические средства эффективны как при первичном, так и при вторичном вариантах СБН [23].

Леводопу при СБН применяют с 1982 г., когда впервые была показана ее эффективность среди этой категории больных [4, 18]. Эффективность леводопы при СБН доказана в 8 кратковременных рандомизированных исследованиях [3, 9, 15].

Прием леводопы обеспечивает адекватный эффект у 85 % больных. Однако на фоне длительного лечения у части пациентов симптомы могут появляться в более раннее время (иногда даже днем), становиться более интенсивными и вовлекать другие части тела – этот феномен обозначается как аугментация. Тем не менее с учетом быстрого наступления эффекта, отсутствия необходимости в титровании дозы препараты леводопы могут рассматриваться как средство выбора при перемежающемся ухудшении симптомов [30].

АДР стали применяться при СБН с 1988 г. Они могут рассматриваться как средство выбора при необходимости длительного ежедневного лечения СБН, поскольку их применение сопряжено со значительно более низким риском аугментации. В международных многоцентровых контролируемых клинических испытаниях убедительно доказана эффективность пяти препаратов АДР (каберголин, перголид, прамипексол, ропинирол, ротиготин), лечебный эффект которых, по-видимому, опосредован стимуляцией D₂-/D₃-рецепторов [23, 30].

АДР эффективны при СБН в дозах, которые значительно ниже применяемых при БП. В силу этого, а также из-за отсутствия денервационной гиперчувствительности дофаминергические побочные реакции (тошнота, рвота, утомляемость, головная боль,

головокружение, ортостатическая гипотензия, дневная сонливость, галлюцинации и т. д.) у больных СБН наблюдаются редко.

АДР при СБН сохраняют высокую эффективность в течение многих лет, однако для поддержания эффекта их дозу иногда приходится постепенно повышать.

Первоначально при СБН применялись эрголиновые АДР (бромокриптин, каберголин), однако в связи с возможностью вазоспастических реакций, плевропульмонального, ретроперитонеального фиброза, фиброза сердечных клапанов (вальвулопатии) в последнее время их применяют редко.

Более предпочтителен прием неэрголиновых препаратов (таких как прамипексол). Их преимущества определяются тем, что, с одной стороны, они лишены указанных опасных побочных действий, с другой – их эффективность при СБН подтверждена в масштабных плацебо-контролируемых исследованиях [13, 23, 30].

При недостаточной эффективности или переносимости дофаминергических средств прибегают к антиконвульсантам, чаще всего габапентину или прегабалину. Эпизодически, в периоды ухудшений, возможно применение бензодиазепинов или агонистов бензодиазепиновых рецепторов (например, золпидема), обычно в сочетании с дофаминергическими средствами. В настоящее время препараты бензодиазепинов не рекомендуются для долгосрочной терапии СБН. Применение опиоидных средств, в т. ч. трамадола, оправдано только в самых тяжелых случаях при неэффективности других способов лечения [23, 30].

Лечение СБН приходится проводить длительно – на протяжении многих лет, в связи с этим очень важно следовать единой стратегии лечения. При рецидивирующем течении терапию проводят лишь в период усиления симптомов, но нередко больные для поддержания медикаментозной ремиссии вынуждены принимать те или иные препараты пожизненно. В целом выделяют три клинические ситуации, требующие особого подхода к лечению. При интермиттирующих симптомах показаны нелекарственные меры и

эпизодическое применение лекарственных средств: леводопы, АДР, бензодиазепинов, трамадола. При персистирующем СБН с ежедневным возникновением выраженных симптомов, требующем длительной терапии, препарат выбора – АДР. При необходимости проводится комбинированная терапия, назначают габапентин, нелекарственную терапию.

При рефрактерном СБН следует в первую очередь задуматься над правильностью диагноза. Если диагноз СБН не вызывает сомнений, рекомендуется заменить один препарат АДР на другой или леводопу либо назначить габапентин, бензодиазепин или опиоид.

Лечение лучше начинать с монотерапии, выбрав препарат с учетом его эффективности у данного конкретного больного и наличия сопутствующих заболеваний. При недостаточной эффективности монотерапии или в тех случаях, когда из-за побочных эффектов не удается достигнуть терапевтической дозы одного из препаратов, возможно применение комбинации различных средств. Например, если один из препаратов дал частичный эффект, к нему можно добавить препарат другой фармакологической группы, перейдя к комбинированной терапии (например, к АДР добавляют габапентин или бензодиазепин) [2, 13].

Применение прамипексола в лечении СБН

Прамипексол – один из основных препаратов лечения СБН, является агонистом D₂-/D₃-дофаминовых рецепторов. Его эффективность при СБН хорошо изучена в нескольких крупных контролируемых исследованиях, включивших несколько сот пациентов (см. таблицу) [8, 11, 16, 20]. Прамипексол уменьшает выраженность всех основных проявлений СБН, способствует нормализации сна и улучшает качество жизни пациентов [21, 22, 25]. Эффективность прамипексола объективно подтверждается значительной редукцией ПДК во сне по данным полисомнографии [24]. Прамипексол эффективен даже в наиболее тяжелых случаях СБН. Для препарата характерно быстрое начало эффекта, кото-

Таблица Клинические испытания прамипексола при СБН

Авторы	Дизайн исследования	Дозы	Результаты
Partinen и соавт., 2006	Многоцентровое, двойное слепое плацебо-контролируемое. Рандомизация: 1 : 1 : 1 : 1 : 1. 109 пациентов с умеренным и тяжелым СБН 3 недели	Фиксированные дозы, мг: - 0,125; - 0,25; - 0,50; - 0,75. За 2–3 часа до сна	Первичная точка: ↓ПДКИ. Вторичные точки: ↓ПДКСИ, ↓ПДКБИ, ↓ПДК, ↓ЛПС, ↓время дельта-сна ↓МШСБН, ↑ШСКС, SF-36, ↑ШОКВ
Winkelmann и соавт., 2006	Двойное слепое плацебо-контролируемое. Рандомизация: 1: 1: 1: 1: 1. 344 пациента с умеренным и тяжелым СБН 12 недель	Фиксированные дозы, мг: - 0,125; - 0,25; - 0,50; - 0,75. За 2–3 часа до сна	Первичная точка: ↓МШСБН. Вторичные точки: ↑ШОКВ, ↑ВАШ, ↑СБН-QOL, ↑ШСЭ
Oertel и соавт., 2007	Двойное слепое плацебо-контролируемое. Рандомизация: плацебо-прамипексол = 1 : 2. 345 пациентов с умеренным и тяжелым СБН 6 недель	Стартовая доза 0,125 мг с возможностью увеличения до 0,25; 0,50; 0,75 мг За 2–3 часа до сна	Первичная точка: ↑МШСБН. Вторичные точки: ↑ШОКВ, ↑ВАШ
Trenkwalder и соавт., 2006	Двойное слепое плацебо-контролируемое. Рандомизация: 1 : 1. 150 пациентов, отреагировавших на прамипексол в течение 6 недель периода, рандомизированы для получения плацебо или примипексола в течение 3 месяцев	Индивидуально подобранный доза (0,125, 0,250, 0,500, 0,750 мг) За 2–3 часа до сна	Первичные точки: ↓↓число пациентов с ухудшением на фоне прамипексола, ↑↑ число пациентов с оценкой по МШСБН > 15 баллов на фоне плацебо. Вторичные точки: ↑ШОКВ, ↑СБН-QOL
Montplaisir и соавт., 2006	Телефонный опрос. 195 пациентов, принимавших прамипексол не менее года	Средняя доза 0,59 мг (0,125–2,25 мг). Средняя длительность лечения – 30 месяцев	Данные опросника: ↓↓тяжесть СБН, ↓↓трудности засыпания, ↓↓ночные пробуждения
Manconi и соавт., 2007	Простое слепое плацебо-контролируемое. Рандомизация: 1 : 1. 32 пациента с тяжелым СБН, ранее не лечившихся	Разовая доза 0,25 мг/сут в 9 часов вечера	Первичная точка: ↓индекс изменения ПДК. Вторичные точки: ↑длительность 2-й стадии сна, ↑время в постели, эффективность сна, ↓↓ВАШ (тяжесть)
Partinen и соавт., 2008	Открытое, 26 недель	Стартовая доза 0,125 мг (титруется до 0,75 мг). Время приема 18–19 часов вечера	Первичная точка: ↓МШСБН. Вторичные точки: ↑ШОКВ, ↑ШСЭ, ↑SF-36
Ferini-Strambi и соавт., 2008	Двойное слепое плацебо-контролируемое. Рандомизация: 1 : 1. 357 пациентов с умеренным и тяжелым СБН 12 недель	Начальная доза 0,125 мг (с титрованием до 0,75 мг). 2–3 часа до сна	Первичные точки: ↓МШСБН, ↓↓шкала нарушений сна (инициация и поддержание сна). Вторичные точки: ↑ШОКВ, ↑СБН-QOL

Примечание. МШСБН – международная шкала синдрома беспокойных ног, ШОКВ – шкала общего клинического впечатления, СБН-QOL – шкала качества жизни пациентов с СБН, ШСЭ – шкала сонливости Эшвортса, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ПДКСИ – индекс ПДК во сне, ПДКБИ – индекс ПДК в период бодрствования, ЛПС – латентный период сна, ШСКС – шкала субъективного качества сна. ↑ – достоверное увеличение показателя. ↑↑ – значительное увеличение показателя, ↓ – достоверное снижение показателя, ↓↓ – значительное снижение показателя.

рый становится очевидным уже в первые сутки после начала лечения [17]. В ряде исследований подтверждена долговременная эффективность прамипексола, которая сохраняется более года [25, 29].

Первоначально прамипексол назначают в дозе 0,125 мг за 1,5–2,0 часа до сна (или не менее чем за 30 минут до начала развития симптомов), затем при необходимости ее постепенно увеличивают до достижения эффекта (чаще всего не более чем до 1 мг). У большинства больных малые дозы прамипексола (0,25–0,75 мг/сут) полностью устраняют дискомфорт в ногах и улуч-

шают сон [19, 28]. Средняя эффективная доза – около 0,5 мг. Возникающие при этом побочные эффекты незначительны или умеренно выражены (легкая тошнота, повышенная утомляемость в дневное время, головная боль, головокружение, повышение массы тела). Возможно преходящее умеренное усиление дневной сонливости, однако о приступах засыпания, аналогичных тем, что отмечались при БП, не сообщалось [13]. Побочные эффекты чаще имеют место в начале лечения, тогда как при длительном приеме препарата их частота снижается. Мета-анализ результатов иссле-

дований прамипексола и ропинирола показал, что при применении прамипексола отмечается более высокая эффективность и более низкая частота побочных эффектов [27].

Применение других АФР при СБН

В странах Европы и США одобрено применение больными СБН стандартного препарата ропинирола, который в нашей стране не зарегистрирован. В двух небольших открытых исследованиях показана эффективность пиребедила в дозе от 50 до 150 мг однократно за 2 часа до сна. Однако контролируемых

исследований эффективности пирибедила при СБН не проводилось [13]. За рубежом для лечения среднетяжелого и тяжелого СБН применяется ротиготин в форме пластыря для трансдермального введения. Его эффективность подтверждена в нескольких контролируемых исследованиях. Пластырь, равномерно высвобождающий препарат в течение 24 часов, наиболее целесообразно использовать в тех случаях, когда симптомы СБН возникают не только в вечернее, но и в дневное время. В нашей стране ротиготин не зарегистрирован [23].

Осложнения долгосрочной терапии СБН дофаминергическими средствами

При длительном приеме леводопы примерно у четверти больных длительность действия разовой дозы уменьшается до 2–3 часов, после чего может следовать рикошетное усиление симптомов СБН и ПДК во второй половине ночи и утром. В этом случае переходят на препарат леводопы с замедленным высвобождением или длительно действующий АДР [2, 13].

У 50–80 % больных на фоне длительного лечения леводопой симптомы постепенно начинают появляться

все раньше (в дневное время), становятся более интенсивными и распространенными, вовлекая другие части тела, сопровождаются усилением периодических движений конечностями. Данный парадоксальный феномен принято называть аугментацией. Аугментация развивается постепенно, и поначалу ее трудно бывает отличить от естественного усиления тяжести заболевания. В этой ситуации клиницисты нередко ошибочно пытаются решить проблему, повышая дозу леводопы, однако это приводит к тому, что вслед за возможным кратковременным улучшением состояние продолжает ухудшаться [5, 12, 14].

Предполагают, что аугментация возникает на фоне избыточной концентрации дофамина в ЦНС, особенно при несбалансированной стимуляции дофаминовых рецепторов: преобладанием стимуляции D₁-рецепторов над стимуляцией D₂-/D₃-рецепторов. Поэтому при длительном применении АДР, действующего преимущественно на D₂-/D₃-рецепторы, признаки аугментации выявляются реже, чем при приеме леводопы, и почти никогда не бывают столь тяжелыми. Двадцатишестинедельное проспективное плацебо-контролируемое

исследование частоты аугментации при приеме прамипексола показало, что ее частота не превышает 15 %. Аугментация развивается быстрее и оказывается более выраженной при применении более высоких доз дофаминергических средств и дефиците железа [5, 12, 26].

При развитии аугментации возможны следующие меры:

- исключить прием препаратов, способных усиливать симптомы СБН (например, антигистаминных средств, антидепрессантов или нейролептиков);
- проверить уровень ферритина в плазме и при необходимости корректировать дефицит железа;
- снизить дозу леводопы (если она превышает 300 мг) или прибегнуть к ее дроблению, назначив дополнительный прием в более раннее время;
- перейти с леводопы на АДР;
- если аугментация возникла на фоне приема АДР, нужно снизить дозу АДР (если она превышает указанный выше уровень и это возможно без потери эффективности) либо прибегнуть к ее дроблению, назначив дополнительный прием в более раннее время, либо заменить один препарат АДР на другой [5, 12, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Ю.Н., Подчуфарова Е.В. Синдром беспокойных ног// Неврологический журнал. 1997. № 3. С. 12–16.
2. Левин О.С. Синдром беспокойных ног. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М., 2002. С. 425–434.
3. Akpinar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982;39:739.
4. Akyol A, Kiylioglu N, Kadikoylu G, et al. Iron deficiency anemia and restless legs syndrome: Is there an electrophysiological abnormality? *Clin Neurol Neurosurg* 2003;106:23–27.
5. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205–13.
6. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep* 2003;26:185–98.
7. Allen RP. Controversies and challenges in defining etiology and pathophysiology of restless legs syndrome. *Am J Med* 2007;120:S.13–21.
8. Brindani F, Vitetta F, Gemignani F. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with pramipexole. *Clin Intervent Aging* 2009;4:305–13.
9. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-DOPA: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988;38:1845–48.
10. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome. Revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125–30.
11. Ferini-Strambi L, Aarskog D, Partinen M, et al. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med* 2008;9:874–81.
12. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, et al. Diagnostic standards for dopa-agonist augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine – International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8:520–30.
13. Hening WA, Allen RP, Chokroverty S, et al. Restless legs syndrome. Philadelphia: Saunders 2009:312 p.
14. Hogl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multicenter study. *J Neurol* 2010;257:230–37.
15. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep

- using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16:717–23.
16. Lin SC, Kaplan J, Burger CD, et al. Effect of pramipexole in treatment of resistant restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:497–500.
17. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, et al. First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic legs movements. *Sleep Med* 2007;8:491–97.
18. Montplaisir J, Lapierre O, Warnes H, et al. The treatment of the restless leg syndrome with or without periodic leg movements in sleep. *Sleep* 1992;15(5):391–95.
19. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole. *Neurology* 1999;52:938–43.
20. Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000;7(Suppl. 1):S.27–31.
21. Montplaisir J, Fantini ML, Desautels A, et al. Long-term treatment with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2006;13:1306–11.
22. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: A six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2007;22:213–19.
23. Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22(Suppl.):S.466–75.
24. Partinen M, Hirvonen K, Jäma L, et al. Efficacy and safety of Pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: A polysomnographic dose finding study – The PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7:407–17.
25. Partinen M, Hirvonen K, Jäma L, et al. Open-label study of the long-term efficacy and safety of Pramipexole in patients with Restless Legs Syndrome (extension of the PRELUDE study). *Sleep Med* 2008;9:537–41.
26. Paulus W, Trenkwalder C. Pathophysiology of dopaminergic therapy – related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurology* 2006;5:878–86.
27. Quilici S, Abrams KR, Nicolas A, et al. Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008; 9:715–26.
28. Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Low-dose pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2004; 50:65–70.
29. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch ., et.al. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1404–10.
30. Trenkwalder C, Henning WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Movement Disorders* 2008; 23:2267–02.
31. Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, et al. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008; 9:572–74.
32. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, et al. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35–42.

Информация об авторах:

Левин Олег Семенович – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, центр экстрапирамидных заболеваний;

Махнев Сергей Олегович – аспирант кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования.

Шиндряева Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, врач городского кабинета по оказанию помощи больным с экстрапирамидной патологией МЛПУ “Городская поликлиника № 7”.

E-mail: mont76@mail.ru