

# СИНДРОМ БЕСПОКОЙНЫХ НОГ: современные подходы к терапии

**С**индром беспокойных ног (СБН) – сенсомоторное неврологическое расстройство, проявляющееся повышенной двигательной активностью нижних конечностей преимущественно в состоянии покоя. Как правило, характерные симптомы имеют выраженную циркадную ритмичность с началом или усилением вечером и ночью. Наиболее частыми жалобами пациентов являются нарушение и ухудшение качества сна, аффективные и тревожные расстройства, ухудшение качества жизни, связанное с состоянием здоровья и снижением работоспособности. Это заболевание распространено среди всех возрастных групп, однако количество пациентов увеличивается с возрастом. Так, в пожилом возрасте им страдают 9-20% лиц. Не менее трети случаев СБН впервые возникают в 20-30 лет. У женщин данное заболевание встречается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин, причем эта диспропорция увеличивается за счет того, что женщины чаще обращаются за медицинской помощью. Порой клиницистам достаточно сложно диагностировать СБН или же определить степень и тяжесть этого заболевания, а также оценить преимущества и недостатки лечения. Следует отметить, что для врачей общей практики, эти проблемы стоят острее, чем для узких специалистов.

## Этиология

СБН подразделяют на первичный (идиопатический) и вторичный (симптоматический). Идиопатическая форма возникает при отсутствии любого другого соматического или неврологического заболевания, как правило, дебютирует в молодом возрасте, имеет семейную предрасположенность, что указывает на роль генетического фактора в ее развитии.

Результаты анализа семейных случаев свидетельствуют о возможном аутосомно-доминантном типе передачи с почти полной пенетрантностью, но вариабельной экспрессивностью патологического гена. Ученые предполагают, что существует как полигенная, так и моногенная причина заболевания. В некоторых семьях была выявлена связь СБН с локусами на 12, 14 и 9 хромосомах. Это, в свою очередь, может быть свидетельством того, что заболевание имеет мультифакториальную природу, возникая в результате сложного взаимодействия генетических и внешних факторов.

Вторичный СБН чаще всего встречается при анемиях (железодефицитная, В-12 дефицитная и др.),

болезни Паркинсона (БП), гипотиреозе и тиреотоксикозе, аксональной полинейропатии, терминальной стадии болезни почек, после резекции желудка и во время беременности. В литературе описаны случаи СБН 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) (Левин, 2000; Allen, 2007). Следует обратить внимание, что симптомы СБН может спровоцировать применение некоторых лекарственных препаратов: противосудорожных, антидепрессантов, противовирусных и антигистаминных.

## Диагностика

К сожалению, большое количество случаев СБН не диагностируются из-за недостаточной осведомленности практикующих врачей. Зачастую в таких ситуациях состояние пациента связывают с неврозом, психологическим стрессом, заболеваниями периферических сосудов, патологией суставов, остеохондрозом позвоночника.

Клиническая картина СБН характеризуется двумя основными группами симптомов: субъективными патологическими ощущениями и избыточной двигательной активностью, которые тесно связаны между собой. При СБН появляются ощущения зудящего, скребущего, колющего, распирающего или давящего характера, чувство «ползания мурашек».

Для постановки диагноза наиболее приемлемым считается использование критериев Международной классификации расстройств сна (ICSD-2, 2005) или Международной группы по изучению синдрома беспокойных ног (IRLSG, 2003). Согласно данным положениям, выделяют четыре главных признака СБН:

- 1) побуждение к движению конечностями, часто сопровождающееся парестезией или дизестезией;
- 2) появление или усугубление симптомов в состоянии покоя;
- 3) частичное облегчение симптомов при физической нагрузке;
- 4) усиление симптомов вечером или ночью.

Первые проявления данной патологии часто характеризуются как периодические движения конечностей во время сна (ПДКС). Клинические проявления в некоторых случаях схожи с акатизией, синдромом «болезненные ноги – движущие пальцы», ночными крампи, парестетической мералгией Рота,

полиневропатией, фибромиалгией. СБН необходимо также дифференцировать с гипнической миоклонией – кратковременными генерализованными подергиваниями, отмечающимися в момент засыпания, которые могут сопровождаться ощущением проваливания, но не дискомфортом в нижних конечностях. Это может быть вариантом физиологической миоклонии.

После того, как установлен диагноз СБН, необходимо исключить вторичный характер синдрома, проведя тщательное неврологическое и соматическое обследование больного с использованием дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.

### Общие принципы лечения СБН

Терапия данного синдрома включает нефармакологические и фармакологические подходы. В зависимости от причины заболевания (первичный или вторичный синдром) и тяжести клинических проявлений определяется тактика лечения СБН.

Коррекция дефицита железа с назначением препаратов железа показана в случае, когда содержание ферритина в сыворотке крови ниже 45 мкг/мл. Обычно назначают сульфат железа (325 мг) в сочетании с витамином С (250-500 мг) 3 раза в день между приемами пищи. Коррекция концентрации ферритина существенно уменьшает выраженность симптомов СБН у пациентов с умеренной и тяжелой формой (Allen et al., 2011).

Лечение симптоматического СБН в первую очередь должно быть направлено на коррекцию вызвавшего синдром заболевания или восполнение выявленного дефицита (железа, фолиевой кислоты, магния и т.д.), с помощью которой удастся добиться частичного или полного регресса симптомов у значительной части больных. Терапия включает как немедикаментозные меры, физиотерапевтические методы, так и применение лекарственных средств.

### Медикаментозная терапия

При слабовыраженных симптомах можно ограничиться приемом седативных средств растительного происхождения или назначением плацебо, которые могут дать хороший, но иногда лишь временный эффект. Если заболевание существенно нарушает жизнедеятельность пациента, вызывая стойкое нарушение сна, необходимо рассмотреть возможность назначения медикаментозной терапии. Особенностью лекарственной терапии СБН является метод титрования препаратов. Лечение начинают с минимально эффективных доз препаратов, постепенно увеличивая дозировку до достижения желаемого эффекта. Достаточно часто требуется последовательное тестирование нескольких препаратов с целью выбора наиболее эффективного. К тому же комбинация препаратов с различными механизмами действия может быть более эффективной, чем монотерапия.

Дофаминергические препараты (леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов) в настоящее время

являются основными средствами лечения СБН. Они влияют на весь спектр клинических проявлений патологии, в том числе и на ПДКС, а также способствуют нормализации сна.

Основным побочным эффектом долгосрочной терапии дофаминергическими препаратами является аугментация, которая представляет собой ятрогенное ухудшение симптоматики. При эксацербации СБН повышается интенсивность симптомов, они начинают появляться в дневное время, уменьшается бессимптомный период в состоянии покоя, в процесс вовлекаются другие части тела: руки, туловище, лицо. Согласно результатам последних исследований, аугментация чаще возникает при применении леводопы, чем при использовании агонистов дофамина. Усиление проявления симптомов может стать причиной ухудшения результатов лечения, перехода на препарат другого класса, в том числе быть поводом к прекращению лечения (Allen et al., 2011; García-Borreguero et al., 2012).

При СБН применяют как эрголиновые препараты (бромокриптин, каберголин), так и неэрголиновые (прамипексол, пирибедил). Первоначально использовались эрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) (бромокриптин, каберголин, перголид), однако в связи с риском развития вазоспастических реакций, плевропульмонального и ретроперитонеального фиброза, фиброза сердечных клапанов (вальвулопатии) в настоящее время их применение ограничено. Терапией первой линии при СБН являются дофаминергические препараты, а также могут использоваться опиоиды и антиконвульсанты.

При длительной ежедневной терапии СБН рекомендовано применять АДР, поскольку они имеют низкий риск аугментации. Следует учесть, что используемые дозы значительно ниже тех, что применяются 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.) возникают достаточно редко. Длительное наблюдение за пациентами с СБН показывает, что АДР сохраняют высокую эффективность в течение многих лет, однако для поддержания эффекта их дозу иногда приходится постепенно повышать.

*Прамипексол.* По мнению некоторых клиницистов, предпочтительнее использовать неэрголиновые препараты, прежде всего прамипексол. Препарат является дофаминовым агонистом с высокой селективностью и специфичностью к дофаминовым рецепторам подтипа  $D_2$  и имеет преимущественное сродство к  $D_3$ -рецепторам, а также характеризуется полной внутренней активностью.

Прамипексол облегчает паркинсонические двигательные нарушения путем стимуляции дофаминовых рецепторов стриатума (полосатого тела).

Его эффективность и безопасность при СБН подтверждена в ряде контролируемых плацебо

исследований. Согласно результатам метаанализа Wei Zhang et al. (2013), прамипексол рекомендован как препарат первой линии в терапии двигательных расстройств при БП и СБН. Так, в указанных исследованиях конечная оценка результатов у пациентов с СБН при приеме прамипексола значительно превышала показатели группы плацебо по улучшению самооценки качества сна. Кроме того, количество ответивших на терапию больных в группе прамипексола превышало таковое в группе плацебо по оценочной шкале международной исследовательской группы (IRLS), что также подтверждает положительный терапевтический эффект препарата. Однако у пациентов, принимавших прамипексол, по сравнению с группой плацебо, статистически чаще возникали такие побочные эффекты, как тошнота и слабость. Другие нежелательные явления, в том числе головная боль, головокружение, сонливость и назофарингит, проявлялись редко, а при отмене терапии и вовсе прекращались. Более того, такие побочные эффекты, как дискинезии и психозы (обычные для БП), исключительно редки при СБН, тем не менее, в последние годы у больных СБН, принимающих АДР, возникали нарушения контроля импульсов и компульсивного поведения.

Другое открытое 26-недельное исследование PRELUDE, проведенное в Финляндии, позволило оценить долговременную эффективность и безопасность прамипексола при СБН с использованием оценок врачами и пациентами путем субъективного анализа параметров сна. В исследовании приняли участие 107 пациентов, страдающих умеренным или тяжелым СБН. Начальная доза прамипексола составила 0,125 мг/сут, затем ее увеличивали максимум до 0,75 мг/сут. Оценка эффективности включала шкалу IRLS, шкалу общего впечатления пациента (PGI), шкалу общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I), шкалу бессонницы Эпворта (ESS) и краткую форму-36 (SF-36). Качество сна пациенты определяли субъективно. Уровень безопасности оценивался по количеству сообщений о побочных явлениях у > 5% пациентов.

Согласно полученным результатам, пациенты объективно отмечали существенное улучшение по всем используемым шкалам, что свидетельствует об эффективности и, что не менее важно, хорошей переносимости прамипексола при долговременной терапии СБН. К тому же длительный прием прамипексола не увеличивал дневную сонливость. По субъективному мнению пациентов качество сна также улучшилось. Наиболее частыми побочными эффектами были озноб, головная боль и слабость.

Еще в одном 3-недельном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании 107 пациентов (с изучением в параллельных группах) проводилась оценка эффективности и безопасности прамипексола при лечении лиц с СБН (Jama et al., 2009). В работе использовали клиническую (по IRLS) и полисомнографическую оценку состояния больных, в терапии которых применяли дозы прамипексола, равные 0,125; 0,25; 0,50 и 0,75 мг/сут. Показатели частоты

периодических движений конечностями уменьшались на 26,55-52,70 (в зависимости от дозы прамипексола) в сравнении с группами плацебо, где уменьшение происходило в среднем на 3, уменьшилось время до засыпания, увеличилась общая продолжительность сна, увеличилось соотношение продолжительности 2-й фазы сна к продолжительности REM-фазы сна. По данным исследования, эффект всех используемых для лечения СБН доз прамипексола значительно превосходил эффект плацебо при хорошем профиле переносимости и безопасности.

Прамипексол первоначально назначают в дозе 0,125 мг, а затем при необходимости её постепенно увеличивают до достижения эффекта (обычно не более чем до 1 мг). Пациентам, которым требуется дополнительное уменьшение выраженности симптомов, дозу можно повышать каждые 4-7 дней до максимальной — 0,75 мг/сут.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины среди препаратов прамипексола особого внимания заслуживает препарат Мирасол, производства отечественной фармацевтической компании ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» (фасовка из формы «in bulk» фирм-производителей Синтон БВ, Нидерланды/Синтон Хиспания С.Л., Испания).

#### **Немедикаментозные методы и физиотерапия**

В первую очередь необходимо выяснить какой спектр препаратов принимает пациент и по возможности отменить те из них, которые могут усиливать проявления СБН (нейролептики, метоклопрамид, антидепрессанты – как трициклические, так и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, препараты лития, тербуталин, антигистаминные средства и антагонисты  $H_2$ -рецепторов, нифедипин и другие антагонисты кальция).

Важным моментом терапии является ежедневная умеренная физическая нагрузка в течение дня. Кроме того, положительное действие на состояние пациента оказывают вечерние прогулки, вечерний душ, сбалансированная диета с отказом от употребления в дневное и вечернее время кофе, крепкого чая и других кофеинсодержащих продуктов, ограничение алкоголя, отказ от курения, правильный режим дня (Ekbom, 1945).

#### **Выводы**

Современные фармакологические средства и методы исследования позволяют в большинстве случаев добиться практически полного устранения симптомов и существенного улучшения качества жизни у подавляющего числа больных с СБН. Особое значение для лечения, безусловно, имеет своевременная диагностика синдрома, дифференциация его с другими клинически схожими патологиями. Одним из препаратов, который может быть эффективным в лечении СБН, является прамипексол.

*Подготовила Татьяна Антонюк*

