ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ дофаминовых рецепторов в лечении синдрома беспокойных ног

О.С. Левин, С.О. Махнев, Центр экстрапирамидных заболеваний МЗ РФ, Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва;
Н.Н. Шиндряева, Городская поликлиника № 7, г. Нижний Новгород

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 возникают в состоянии покоя, как правило, в вечернее и ночное время, и вынуждают больного совершать движения, при которых они поначалу проходят, но потом вновь возобновляются [2, 13]. Пациенты с СБН 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 пабольного к врачу. По данным ряда исследователей, СБН может быть причиной примерно 15% случаев хронической инсомнии [7, 13].

Нарушения сна усугубляют периодические движения конечностями (ПДК), возникающие во сне у 85% лиц 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 ходе некоторых исследований у лиц 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 неврологической или соматической патологии (первичный или идиопатический СБН). В других случаях СБН развивается как проявление иной болезни (вторичный или симптоматический СБН) [2, 13]. Первичный СБН, как правило, возникает 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/без анемии). Кроме того, случаи СБН описаны при сахарном диабете, амилоидозе, криоглобулинемии, дефиците витамина B_{12}, фолиевой кислоты, тиамина, магния, при алкоголизме, заболеваниях щитовидной железы, фибромиалгии, 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. Однако иногда наблюдаются периоды стационарного течения или ремиссии, которые могут продолжаться от нескольких дней до нескольких лет. Длительные ремиссии имеют место 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 вероятность 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 гомованилиновой кислоты, что указывает на повышенную продукцию этого медиатора [10]. В соответствии с этим при СБН обнаруживают повышенный уровень дофамина в межклеточном пространстве. Однако, по-видимому, ключевая особенность метаболизма дофамина в мозге связана с усилением колебаний его уровня в течение суток с наиболее низкими значениями в ночные часы,

что соответствует суточной ритмике клинических проявлений. С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов с СБН выявлено умеренное снижение захвата [18F]-флуородопы в скорлупе, 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 испытаниях с помощью ПЭТ установлено снижение численности D_2-рецепторов в стриатуме, что подтверждается также данными посмертного исследования [10].

По мнению ряда авторов, ведущую роль в патогенезе СБН играет дисфункция не нигростриарной системы, а нисходящих диэнцефально-спинальных дофаминергических путей, формируемых группой дофаминергических нейронов, расположенных в каудальном отделе таламуса и перивентрикулярном сером веществе среднего мозга [10, 13]. Диэнцефально-спинальные нейроны оканчиваются в задних рогах – в области, модулирующей прохождение соматосенсорной афферентации от конечностей. Терапевтический эффект дофаминергических средств при СБН предположительно опосредуется через D_2-/D_3-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].

Взаимосвязь СБН и БП

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 отличий не выявлено. В основе обоих заболеваний лежит дисфункция дофаминергических систем, но ее природа различна. Несомненно, что среди лиц с СБН вероятность возникновения БП та же, что и в среднем в 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, поскольку его могут имитировать другие моторные и сенсорные проявления БП, в том числе связанные с моторными флуктуациями [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 препаратов 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 быть направлено 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, миртазапин), теофиллин, β-адреномиметики, антигистаминные средства (за исключением препаратов, не проникающих через гематоэнцефалический барьер, таких как лоратидин), антагонисты H_2-рецепторов, нифедипин и другие антагонисты кальция, β-адреноблокаторы [2, 13].

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

Леводопу при СБН применяют с 1982 г., когда впервые была показана ее эффективность среди этой категории больных [4, 18]. Положительный эффект леводопы при СБН доказан 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, а также 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 использование 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 D_2-/D_3-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

Таблица. Клинические испытания прамипексола при СБН

Авторы	Дизайн исследования	Дозы, мг	Результаты
Partinen et al., 2006	Многоцентровое двойное слепое контролируемое плацебо Рандомизация: 1 : 1 : 1 : 1 : 1 109 пациентов с умеренным и тяжелым СБН 3 недели	Фиксированные дозы: 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 ↓ IRLSRS, ↑ SSQ, SF-36, ↑ CGI
Winkelman et al., 2006	Двойное слепое контролируемое плацебо Рандомизация: 1: 1: 1: 1: 1 344 пациента с умеренным и тяжелым СБН 12 недель	Фиксированные дозы: 0,125; 0,25; 0,50; 0,75 За 2-3 часа до сна	Первичная точка: ↓ IRLSRS Вторичные точки: ↑ CGI, ↓ ВАШ, ↑ RLS-QOL, ↓ шкала сонливости Эшворта
Oertel et al., 2007	Двойное слепое контролируемое плацебо Рандомизация: плацебо/прамипексол = 1 : 2 345 пациентов с умеренным и тяжелым СБН 6 недель	Стартовая доза: 0,125 с возможностью увеличения до 0,25; 0,50; 0,75 За 2-3 часа до сна	Первичная точка: ↓ IRLSRS Вторичные точки: ↑ CGI, ↓ ВАШ
Trenkwalder et al., 2006	Двойное слепое контролируемое плацебо Рандомизация: 1 : 1 150 пациентов, отреагировавших на прамипексол в течение 6 недель, рандомизированы для получения плацебо или прамипексола в течение 3 месяцев	Индивидуально подобранная доза: 0,125; 0,250; 0,500; 0,750 За 2-3 часа до сна	Первичные точки: ↓↓ число пациентов с ухудшением на фоне прамипексола, ↑↑ число пациентов с оценкой по IRLSRS > 15 баллов на фоне плацебо Вторичные точки: ↑ CGI, ↑ RLS-QOL
Montplaisir et al., 2006	Телефонный опрос 195 пациентов, принимавших прамипексол не менее года	Средняя доза: 0,59 (0,125-2,25) Средняя длительность лечения – 30 месяцев	Данные опросника: ↓↓ тяжесть СБН, ↓↓ трудности засыпания, ↓↓ ночные пробуждения
Manconi et al., 2007	Простое слепое контролируемое плацебо 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 et al., 2008	Открытое, 26 недель	Стартовая доза: 0,125 (титруется до 0,75) Время приема – в 6-7 часов вечера	Первичная точка: ↓ IRLSRS Вторичные точки: ↑ CGI, ↓ шкала сонливости Эшворта, ↑ SF-36
Ferini-Strambi et al., 2008	Двойное слепое контролируемое плацебо Радомизация: 1 : 1 357 пациентов с умеренным и тяжелым СБН 12 недель	Начальная доза: 0,125 (с титрованием до 0,75) 2-3 часа до сна	Первичные точки: ↓ IRLSRS,↓↓ шкала нарушений сна (инициация и поддержание сна) Вторичные точки: ↑ CGI, ↑ RLS-QOL

Примечания: IRLSRS – международная шкала синдрома беспокойных ног; CGI – шкала общего клинического впечатления; RLS-QOL – шкала качества жизни пациентов с СБН; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; SSQ – шкала субъективного качества сна; ПДКСИ – индекс ПДК во сне; ПДКБИ – индекс ПДК в период бодрствования; ЛПС – латентный период сна; ↑ – достоверное повышение показателя; ↑↑ – значительное повышение показателя; ↓ – достоверное снижение показателя; ↓↓ – значительное снижение показателя.

вероятностью 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 контролируемых плацебо исследованиях [13, 23, 30].

При недостаточной эффективности или переносимости дофаминергических средств прибегают к антиконвульсантам, чаще всего к 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. Использование опиоидных средств, в том числе трамадола, оправданно 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 терапии. 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 препаратов: леводопы, АДР, бензодиазепинов, трамадола. При персистирующем СБН с ежедневным возникновением выраженных симптомов, требующем длительной терапии, препарат выбора – АДР. При необходимости проводится комбинированное лечение, 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 конкретного больного и наличия сопутствующих заболеваний. При недостаточной эффективности монотерапии или в тех случаях, когда из-за побочных явлений не удается достигнуть терапевтической дозы одного из препаратов, возможно применение комбинации различных средств. Например, если один из препаратов продемонстрировал частичный эффект, к нему можно добавить средство другой фармакологической группы, перейдя к комбинированному лечению (например, к АДР добавляют габапентин или бензодиазепин) [2, 13].

Применение прамипексола в лечении СБН

Прамипексол – один из основных препаратов для лечения СБН, является агонистом D_2-/D_3-дофаминовых рецепторов. Его эффективность при СБН хорошо изучена в нескольких крупных контролируемых исследованиях, включавших несколько сотен пациентов (таблица) [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, который 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 по 0,125 мг за 1,5-2 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 улучшают 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, увеличение массы тела). Возможно преходящее умеренное усиление дневной сонливости, однако о приступах засыпания, аналогичных тем, что отмечались при БП, не сообщалось [13]. Побочные реакции чаще имеют место в начале лечения, тогда как при длительном приеме препарата их частота снижается. Метаанализ результатов исследований прамипексола и ропинирола показал, что при применении прамипексола отмечается более высокая эффективность и более низкая частота нежелательных явлений [27].

Применение других АФР при СБН

В странах Европы и США одобрено применение больными СБН стандартного препарата ропинирола, который в РФ не зарегистрирован. В двух небольших открытых исследованиях показана эффективность пирибедила 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 испытаниях. 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 РФ 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 D_1-рецепторов над стимуляцией D_2-/D_3-рецепторов. Поэтому при длительном применении АДР, действующего преимущественно на D_2-/D_3-рецепторы, признаки аугментации выявляются реже, чем при приеме леводопы, и практически никогда не бывают столь тяжелыми. Так, 26-недельное проспективное контролируемое плацебо исследование частоты аугментации при приеме прамипексола показало, что ее частота не превышает 15%. Аугментация развивается быстрее и выражена в большей мере 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 корригировать 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, следует 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].

Список литературы находится в редакции.

Фарматека. – 2011. – № 9. – С. 17-23.