

Феномен аугментации при синдроме беспокойных ног

Н.А. Горбачев, М.Г. Полуэктов, к.м.н.

Адрес для переписки: Никита Алексеевич Горбачев, nikit.gorbacheff@yandex.ru

Для цитирования: Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г. Феномен аугментации при синдроме беспокойных ног. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-30-37

Синдром беспокойных ног (СБН) является одним из актуальных заболеваний, лечением которых занимаются врачи-неврологи, специалисты в области медицины сна (сомнологи) и экстрапирамидных расстройств (паркинсонологи). В статье представлены данные об осложнении СБН, возникающем на фоне дофаминергической терапии, – феномене аугментации. Он характеризуется более ранним наступлением синдрома, увеличением площади распространения его проявлений и усилением интенсивности. Ключевыми отличиями от похожих состояний (толерантности, феномена рикошета, естественного прогрессирования заболевания) являются усиление симптомов на фоне повышения дозы препарата и облегчение при ее снижении. В основе патофизиологии СБН лежит дофаминергическая дисфункция зоны А11 заднего гипоталамуса. Аугментация же развивается на фоне чрезмерной стимуляции дофаминовых рецепторов, в результате чего, с одной стороны, снижается чувствительность рецепторов к нейромедиатору (десенситизация), с другой – у рецепторов могут меняться конформационные свойства, из-за которых происходит парадоксальное усиление синдрома при увеличении дозы препарата. Изложены принципы терапии аугментации.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, аугментация, дофаминергическая терапия, зона А11, нарушения сна

Введение

Синдром беспокойных ног (СБН) – сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое, как правило, в вечернее и ночное время и вынуждают больного совершать движения ногами, приносящие облегчение [1, 2]. Предполагают, что в развитии этого заболевания участвуют генетические вариации *MEIS* и *BTBD9* [3, 4]. С точки зрения патофизиологии СБН рассматривается как состояние, при котором наблюдается переходящая недостаточность функции дофаминергических клеток зоны А11 в заднем гипоталамусе, что является модулятором активности спинальных мотонейронов. Вероятно, клинические проявления СБН обусловлены низким содержанием внутриклеточного железа в центральной нервной системе, которое служит кофактором для превращения тирозина в дофамин. На фоне этого недостатка циркадианные колебания уровня дофамина зоны А11, контролируемой супрахиазматическим

ядром – главным центром внутренних часов, приводят к относительному недостатку дофаминовой трансмиссии в ночное время и развитию клинических проявлений СБН [5–7].

Наиболее эффективным методом лечения СБН считается применение препаратов леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов [8]. Однако дополнительная стимуляция этого типа рецепторов может вызывать нежелательное осложнение – феномен аугментации (ФА).

В нейрофизиологических исследованиях показано, что у больных СБН в 80% случаев отмечаются характерные двигательные феномены – периодические движения конечностями (ПДК) во сне [9–11]. Клинически ПДК проявляются резкими сгибаниями нижних конечностей в коленном и голеностопном суставах, электрофизиологически определяются как серия из четырех и более подергиваний продолжительностью от 0,5 до 10 мс [12, 13]. Возможно, такие феномены отражают повышение спинальной возбудимости из-за утраты субкортикального ингибирования

Основные отличия естественного прогрессирования заболевания, толерантности, рикошета и аугментации

Состояние	Текущая доза	Увеличение дозы	Уменьшение дозы	Раннее начало СБН	Распространение на ранее не затронутые части тела
Естественное прогрессирование	Недостаточна	Уменьшает проявления	Усиливает проявления	Обязательно проявляются симптомы СБН в дневное время	Да
Рикошет	Достаточна	Уменьшает проявления	Усиливает проявления	Обязательно появляются симптомы СБН в ранние утренние часы	Нет
Толерантность	Недостаточна	Уменьшает проявления	Усиливает проявления	Могут проявляться симптомы СБН	Нет
Аугментация	Недостаточна	Усиливает проявления	Уменьшает проявления	Обязательно проявляются симптомы СБН в дневное время	Да

кортикоспинальных трактов [14]. ПДК у больных СБН развиваются также в состоянии бодрствования и отражают степень тяжести СБН [15]. Тем не менее из-за отсутствия 100-процентной представленности их наличие при СБН является лишь поддерживающим, но не основным критерием [16].

В статье представлены данные обзора результатов 62 публикаций на тему аугментации при СБН. Выделены наиболее убедительные варианты определения, клинических особенностей, критериев диагноза и возможностей лечения данного состояния.

Определение аугментации и ее проявления

Феномен аугментации – осложнение СБН, которое развивается на фоне дофаминергической терапии и характеризуется появлением симптомов этого заболевания в дневное время, их распространением на ранее не затронутые части тела, более ранним появлением в состоянии покоя [17–19]. Такое усиление происходит на фоне увеличения дозы препарата при его недостаточной эффективности. При уменьшении дозы клинические проявления СБН регрессируют до уровня перед повышением дозы. Это отличает ФА от других похожих состояний: феномена рикошета, толерантности и естественного прогрессирования заболевания.

Феномен рикошета – возникновение симптомов СБН в ранние утренние часы независимо от дозы препарата. Толерантность определяется как снижение клинического эффекта препарата, требующее увеличения его дозы. При естественном прогрессировании проявления СБН на фоне уменьшения дозы препарата усиливаются, а при увеличении – уменьшаются. Кроме того, симптомы заболевания проявляются в дневное время и распространяются на ранее не затронутые части тела [18, 19]. Отличия упомянутых феноменов приведены в таблице.

ФА проявляется на фоне длительной дофаминергической терапии. Чем дольше принимаются препараты этой группы, тем выше вероятность развития ФА [20, 21]. Впервые ФА описали R. Allen и C. Early у пациентов с СБН, принимавших леводопу/карбидопу [22]. В. Nogi и соавт. среди 60 пациентов с СБН выявили ФА у 60% пациентов после шестимесячного

курса лечения леводопой [23]. На фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов ФА встречается реже. Частота развития данного феномена на фоне приема прамипексола составляет 8% спустя шесть месяцев от начала его применения, 33% – спустя два года, 68% – спустя десять лет [24–26]. Распространенность ФА в популяции больных СБН оценить трудно. С учетом малого размера выборок наиболее убедительными выглядят данные метаанализа G. Liu и соавт.: среди 11 500 пациентов с СБН аугментация отмечалась лишь у 5–6%. На фоне короткого курса лечения (до шести месяцев) она наблюдалась у 3%, на фоне длительного курса (шесть месяцев и более) – у 6% пациентов. При использовании препаратов леводопы ФА встречается чаще всего – 27%, а в случае применения агонистов дофаминовых рецепторов – 6%. По мнению авторов метаанализа, аугментация редко имеет место при использовании альфа-2-дельта лигандов [27]. Так, в исследовании R. Allen и соавт. ФА зарегистрирован у 2% пациентов, принимавших прегабалин 300 мг в течение года [28]. По данным В. Того, на фоне приема габапентина ФА не зафиксирован [29].

При назначении препаратов разных групп к значимым факторам риска развития ФА, которые необходимо оценивать перед назначением фармакологического лечения, относятся интенсивность проявлений СБН, частота проявлений в неделю, возраст пациента, семейный анамнез по этому заболеванию. Риск развития ФА выше, если до назначения агонистов дофаминовых рецепторов пациент принимал леводопу, к которой развилась толерантность [30].

Опубликовано три исследования ФА с применением полисомнографии. В исследовании M. Maestri и соавт. обследовано 24 пациента как с ФА, так и с другими формами СБН. Среди 12 пациентов зарегистрировались ПДК во сне на фоне приема 0,25–0,75 мг прамипексола. Отмечалась положительная корреляция ПДК во сне с нарушением ночного сна и ранним началом СБН. Но их специфичность в диагностике аугментации в этом исследовании была низкой [31]. Неожиданным оказалось то, что пациенты с данным феноменом имели низкий индекс ПДК во сне. По мнению T. Mitterling и соавт., несмотря на утяжеление

синдрома, прием дофаминовых агонистов позволяет подавлять избыточную двигательную активность во сне, но этого недостаточно для устранения основных проявлений СБН [32].

В исследовании S. Steinke и соавт. не выявлено достоверных различий по индексу ПДК во сне между группами ФА и другими формами СБН. Авторы объясняют это особенностями выборки – преобладанием тяжелой формы заболевания согласно данным соответствующей шкалы [33].

Диагностика феномена аугментации

Учитывая недостаточную чувствительность метода полисомнографии в качестве источника объективных свидетельств наличия ФА, используют клинические критерии диагноза этого состояния. Его описывают как лекарственно-индуцированное смещение симптомов на два часа раньше, чем типичное время их ежедневного появления до начала лечения, или увеличение количества движений ног либо как уменьшение продолжительности положительного эффекта препарата или как распространение симптомов на другие части тела, уменьшение времени, в течение которого можно оставаться в состоянии покоя без симптомов, усиление симптомов на фоне увеличения дозы и их уменьшение на фоне ее снижения, появление или усиление ПДК в состоянии бодрствования [34].

Для оценки тяжести ФА используется рейтинговая шкала, на основании которой оцениваются три параметра: более раннее появление симптомов, более короткий латентный период до появления симптомов в состоянии покоя и распространение на другие части тела. Ее тяжесть оценивается в виде общего балла [35].

Группой исследователей СБН во главе с D. Garcia-Vorregueo представлен новый вариант диагностики ФА – множественный тест предложенной иммобилизации (ТПИ). С его помощью можно оценить наличие нарушений двигательной активности при этом состоянии в более ранние часы и разделить пациентов с ФА и без него [36]. ТПИ представляет собой количественную оценку позывов к движению при попытке сохранять неподвижность, в том числе для объективизации эффекта лечебного воздействия [37]. Тест позволяет выявить ПДК в состоянии бодрствования – одно из проявлений ФА согласно критериям, указанным в рекомендациях Национального института здоровья США [34].

Патофизиология синдрома беспокойных ног и феномена аугментации

Внутренние часы, регулирующие циркадианные ритмы человека и животных, влияют на суточную секрецию дофамина. Y. Li и соавт. построили математическую модель такого влияния. Показано, что в дневное время уровень дофамина в структурах головного мозга повышается, а в ночное – снижается. Кроме того, изменение содержания дофамина связано с активностью фермента тирозингидроксилазы. Благодаря его работе из тирозина образуется дофа-

мин. В ночное время также повышается активность фермента моноаминоксидазы, катализирующего расщепление моноаминов, в том числе дофамина [38].

В исследовании головного мозга *post-mortem* выявлено, что пик секреции дофамина гипоталамуса приходится на 15.00–18.00. Затем его концентрация начинает снижаться, достигая минимума в 00.00–06.00 [39]. Циркадианные колебания содержания этого нейромедиатора обнаружены в передней покрывке среднего мозга, полосатом теле (стриатуме), черном веществе, миндалевидном теле, гиппокампе, а также в мезокортиколимбических путях, регулирующих эмоциональный фон и поведение, и нигростриарных путях, регулирующих двигательную активность [40, 41].

На активность двигательной системы в цикле «сон – бодрствование» также влияет изменение соотношения D1-, D2- и D3-рецепторов на уровне спинного мозга. При участии так называемых часовых генов (*Clock*, *Per* и др.) изменяются плотность и соотношение этих рецепторов в дофаминергическом синапсе, обеспечивающем проведение возбуждения от нейронов диэнцефалоспинального тракта к мотонейронам. В дневное время отмечается относительное увеличение плотности D1-рецепторов на постсинаптической мембране. Эти рецепторы отвечают за повышение возбудимости (снижение порога потенциала действия) спинальных мотонейронов. В связи с этим днем, по-видимому, обеспечивается максимальная эффективность работы двигательной системы. В вечернее и ночное время плотность D1-рецепторов снижается, увеличивается относительное число D2- и D3-рецепторов, уменьшающих возбудимость мотонейронов, что приводит к противоположному результату. Помимо основных дофаминергических трактов (тectoспинального, руброспинального и вестибулоспинального) G. Skagerberg и соавт. выделяют диэнцефалоспинальный тракт, который скорее всего играет ключевую роль в реализации клинических проявлений СБН. Он начинается с клеток зоны A11 гипоталамуса. Аксоны этих клеток проходят по длиннику спинного мозга, формируя дофаминергические синапсы с мотонейронами. Секретируясь в синаптическую щель, дофамин стимулирует соответствующие рецепторы мотонейронов по вышеуказанной схеме. Тип таких мотонейронов (альфа или гамма) не определен [42, 43].

Обнаружены генетические аномалии, ассоциированные с развитием СБН. Среди них выделяют *MEIS1* (патологические аллели rs113851554 и rs1820989, расположенные во второй хромосоме) и *BTBD9* (патологические аллели rs61192259 и rs9296249, расположенные в шестой хромосоме), которые связаны с нарушением церебрального обмена железа, необходимого для синтеза дофамина в клетках зоны A11 [3, 24, 44]. В ночные часы на фоне естественного циркадианного уменьшения синтеза дофамина его уровень становится критически низким, что приводит к снижению стимуляции дофаминовых рецепторов мотонейронов и развитию проявлений СБН.

Из-за большей представленности этих рецепторов на уровне поясничных сегментов спинного мозга возникает потребность двигать в первую очередь ногами [44–46].

Применение дофаминергических лекарственных препаратов для лечения СБН приводит к компенсации дофаминергической активности нейронов зоны А11 либо за счет увеличения содержания дофамина в синаптической щели, либо за счет стимуляции соответствующих рецепторов [47]. Однако пока неизвестно, почему на фоне лечения синдрома препаратами дофаминергического ряда у некоторых пациентов развивается парадоксальное усиление симптомов. Предполагают, что избыточная стимуляция дофаминовых рецепторов в то время, когда функция синапса достаточна (в дневное или раннее вечернее время), приводит к снижению чувствительности этих рецепторов к действию дофамина, то есть десенситизации. Это показано в исследованиях R. Gainetdinov и соавт. на здоровых людях [48, 49]. Такой же механизм предлагался для объяснения действия прамипексола у больных СБН. J. Castro-Hernández и соавт. отмечают, что прамипексол обладает большим агонизмом к D2- и D3-рецепторам и меньшим – к D1-рецепторам [50].

Поскольку циркадианный профиль секреции церебрального дофамина сохраняется как при наличии симптомов СБН, так и при их компенсации, на фоне приобретенной таким образом десенситизации рецепторов относительный дефицит церебрального дофамина начинает проявляться в более раннее время, еще до вечернего приема препарата, и клинически выглядит как те же симптомы СБН или как явные моторные феномены СБН в дневное время (ПДК бодрствования).

C. Trenkwalder и W. Paulus считают, что на фоне длительного приема прамипексола D2- и D3-рецепторы становятся менее восприимчивыми к нему и агонист начинает в большей степени стимулировать спинальные D1-рецепторы. Как следствие – усиление основных проявлений синдрома и развитие ПДК в состоянии бодрствования. Плотность D1-рецепторов на поясничном уровне спинного мозга выше, чем на шейном. Поэтому отмечают усиление интенсивности и увеличение площади распространения симптомов сначала в ногах, затем в руках [5]. Это было показано в исследовании M. Dinkins и соавт. на животных моделях. На фоне длительной стимуляции D2- и D3-рецепторов соответствующим агонистом двигательная активность животных существенно возросла, в том числе в ночное время. Авторы проводили коррекцию десенситизации путем блокады D1-рецепторов для уменьшения спинальной возбудимости и количества движений. На фоне лечения животные стали меньше двигаться в ночное время [51].

S. Clemens и I. Ghorayeb выдвигают другую версию: D2- и D3-рецепторы могут менять свои конформационные свойства (становясь D1-подобными) так, что при их стимуляции симптомы заболевания не облег-

чаются, а усиливаются. Именно поэтому на фоне повышения дозы возникает не ожидаемое облегчение симптомов, а их парадоксальное усиление [52]. При длительном использовании альфа-2-дельта лигандов тоже может развиваться ФА, но подобное случается редко. Это было обнаружено в сравнительном исследовании прегабалина в дозе 300 мг и прамипексола 0,5 мг. В течение года аугментация на фоне приема прамипексола развивалась чаще, чем при использовании прегабалина (8 и 2%) [28]. По мнению S. Nimitvilai и соавт., это может быть связано с десенситизацией альфа-2-дельфа субъединицы кальциевых каналов, что способно привести к развитию гиперглутаматергического состояния и повышению спинальной возбудимости [41].

Исходя из приведенных патофизиологических теорий развития данного феномена, все же нельзя ответить на вопрос, почему ФА развивается лишь у пяти больных СБН из ста [27, 41]. Вероятно, в развитии ФА важную роль играют генетические факторы, например выпадение аллели CG1826 гена *VTBD9*, отвечающего за нормальное строение мембраны дофаминергических нейронов и определяющего конформационные свойства рецепторов к дофамину. Это отличает генетическую основу ФА от других типов СБН, при которых данная аллель сохранена [24].

Лечение аугментации

Поскольку избыточная дофаминергическая нагрузка рассматривается как основная причина развития ФА, в качестве первого шага коррекции такого нарушения предлагается снижение дозы причинного препарата. В исследовании S. Steinke и соавт. снижение дозы прамипексола с 1,25 мг до 0,375 мг приводило к уменьшению выраженности потребности двигать ногами, увеличению латентного периода этой потребности, улучшению процесса засыпания [33]. По мнению D. Garcia-Borreguero и соавт., если ФА имеет место на фоне длительного (более трех дней) приема леводопы, ее прием следует отменить [8, 19]. Это связано со стимуляцией D1-рецепторов спинного мозга, даже при использовании малых доз. Для ее устранения необходимо назначить избирательный агонист D2- и D3-рецепторов. В исследовании C. Trenkwalder и соавт. отмечалось существенное облегчение выраженности симптомов СБН в виде уменьшения потребности двигаться и ПДК бодрствования после назначения прамипексола в дозе 0,25 мг перед отменой леводопы. Следует помнить о вероятности возобновления аугментации при длительном приеме прамипексола, особенно после длительного применения леводопы [15, 36, 53].

Существует еще один способ уменьшить дофаминергическую нагрузку на рецептор – дробление дозы. В исследованиях D. Garcia-Borreguero и соавт. пациенты отмечали существенное улучшение состояния по рейтинговой шкале СБН, но в долгосрочной перспективе состояние не оценивалось [11, 54]. Эффект десенситизации можно уменьшить при замене короткодействующего дофаминергического

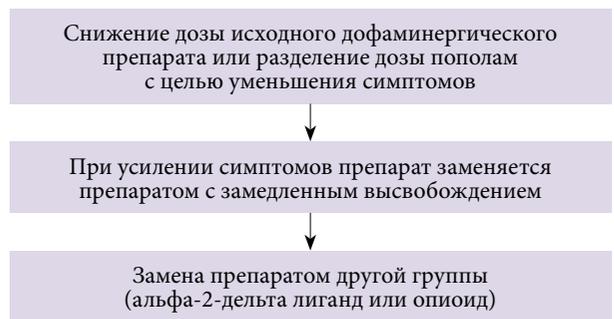
препарата препаратом той же группы с замедленным высвобождением. Исследователи оценивали эффективность лечения ФА ротиготином. С. Trenkwalder и соавт. сделали ремарку, что подобные меры могут не дать значимого положительного эффекта, если назначить ротиготин в дозе, эквивалентной дозе прамипексола. Поэтому они рекомендуют назначать его в дозе не менее 3 мг/сут [55].

В отсутствие улучшения после замены одного агониста дофаминового рецептора другим рекомендовано перейти на препарат иной лекарственной группы, например антиконвульсантов. Альфа-2-дельта лиганды хорошо зарекомендовали себя в лечении СБН, в том числе тяжелых форм. По мнению С. Trenkwalder и W. Paulus, данные препараты могут рассматриваться как резервная группа для лечения ФА в случае неэффективности агонистов дофаминовых рецепторов [53]. С. Trenkwalder и соавт. изучали эффективность оксикодона/наллоксона в снижении проявлений синдрома по рейтинговой шкале СБН. Необходимо отметить, что эффективность данного препарата оценивалась лишь на протяжении десяти месяцев [56].

Таким образом, исходя из предположительного механизма развития ФА, можно рассмотреть подходы к его лекарственной коррекции, основанные на результатах исследования D. Garcia-Borreguero и соавт. (рисунок) [19, 56].

Нефармакологические методы также используются в лечении СБН, в том числе тяжелых форм. В систематическом обзоре рандомизированных контролируемых исследований E. Harrison и соавт. отмечали важность нелекарственной терапии СБН, но исключительно в качестве адъювантной [57]. Поскольку исследований применения нелекарственных методов при ФА не проводилось, предлагается экстраполировать данные эффективности лечения различными фармакологическими методами СБН и на пациентов с ФА.

К наиболее изученным фармакологическим методам лечения СБН относится пневматическая компрессия. Метод основан на автоматизированном механическом массаже ног. На конечности пациента надевают герметичные манжеты, отличающиеся в зависимости от технических особенностей оборудования и локализации неприятных ощущений. Затем в них подают воздух для созда-



Алгоритм лечения аугментации

ния эффекта компрессии. Пациент сам определяет ее степень до появления неприятных ощущений. Лечение проводят непрерывно в течение не менее месяца, один раз в день во второй половине дня несколькими сеансами общей продолжительностью один час (обычно три сеанса по 20 минут). Эффективность метода подтверждена в исследовании С. Littieri и соавт. с использованием рейтинговой шкалы СБН [58].

A. Heide и соавт. исследовали возможности метода трансвертебральной микрополяризационной стимуляции (ТВМС). Метод заключается в стимуляции спинного мозга немодулируемым постоянным током. Анодный датчик фиксируется на коже в области десятого грудного позвонка, катодный – в области правого плеча. Интенсивность стимуляции составляет 2,5 мА, длительность – 15 минут один раз в день в течение пяти дней. Авторы отметили существенное уменьшение интенсивности проявлений СБН по рейтинговой шкале. Однако данные о долговременной эффективности и необходимой частоте проведения последующих процедур отсутствуют [59].

Возможности применения методики транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) оценивали при многих заболеваниях нервной системы. Y. Lin и соавт. изучали метод повторяющейся ТКМС в лечении СБН. Он заключается в стимуляции моторной зоны коры головного мозга. Частота стимуляции составляет 15 Гц, сеансы проводят один раз в день на протяжении пяти дней. После двухдневного перерыва снова проводят стимуляцию в течение четырех дней, затем делают еще один двухдневный перерыв. После этого еще раз проводят четырехдневную стимуляцию. Данных о долговременной эффективности и частоте последующих процедур нет [60].

В одном из исследований продемонстрирована эффективность комплекса упражнений лечебной гимнастики, включающего два блока. Первый предполагает пронацию и супинацию стоп, вставание на мыски, приседание, наклон туловища вперед, наклоны туловища назад с поворотами в стороны, приседание с опорой на стену. Блок выполняется в течение 30 минут минимум один раз в неделю. Второй блок упражнений проводится в положении лежа на гимнастическом коврике. Пациент соединяет стопы подошвенными поверхностями, колени разводит в стороны, поднимает таз и удерживает такое положение до появления дрожи, затем начинает сводить колени и старается сохранить такое положение еще две минуты. Этот блок выполняется в течение 15 минут минимум два раза в неделю. Минимальное количество занятий, включающих упражнения из первого и второго блока, – три в неделю при рекомендованной продолжительности курса 1,5 месяца. Данные о наилучшем времени проведения занятий, долговременной эффективности и частоте последующих курсов отсутствуют [61, 62].



Обсуждение

Данные систематического обзора позволяют рассматривать ФА как ятрогенное осложнение лечения СБН на фоне его более тяжелого течения, поскольку при этом имеют место такие симптомы, как отсутствие эффективности препарата, распространение проявлений на ранее не затронутые участки тела, более раннее наступление симптомов, появление или усиление ПДК бодрствования. Патопатология развития ФА до конца не ясна. Предполагается, что в ее основе лежат десенситизация дофаминовых рецепторов на фоне длительной и постоянной дофаминергической нагрузки и изменения их конформационных свойств, в результате чего развивается парадоксальное усиление симптомов при увеличении дозы препарата. В случае развития феномена целесообразно придерживаться следующих принципов терапии: уменьшение дозы причинного препарата, ее дробление с учетом времени появления симптомов, при неэффективности этих мероприятий заменить препарат аналогом с замедленным высвобождением. В отсутствие эффекта дофаминергический препарат заменяется средством другой фармакологической группы (альфа-2-дельта лиганд или опиоид). Следует также рассматривать возможности применения нелекарственных методов коррекции, таких как пневматическая компрессия, ТКМС, ТВМС или

физические упражнения, в качестве дополнительной терапии с целью облегчения симптомов и улучшения качества жизни.

Выводы

На основании изложенного можно сделать следующие выводы.

1. ФА – ятрогенное осложнение СБН, возникающее на фоне приема дофаминергических лекарственных препаратов.
2. Отличительная особенность ФА – усиление проявлений СБН при увеличении дозы препарата и их уменьшение при снижении дозы.
3. Патопатология ФА – десенситизация дофаминовых рецепторов и изменение их конформационных свойств на фоне чрезмерной фармакологической нагрузки.
4. Принципы лечения:
 - уменьшение дозы причинного препарата либо дробление его ежесуточной дозы;
 - замена препарата с немедленным высвобождением препаратом с замедленным высвобождением;
 - замена дофаминергического препарата препаратом другой фармакологической группы (альфа-2-дельта лиганд или опиоид);
 - дополнительно с целью снижения дозы основного препарата применение нелекарственных методов лечения. *

Литература

1. Allen R.P., Picchietti D.L., Garcia-Borreguero D., et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014; 15 (8): 860–873.
2. Ахмадулина А.О., Чимагомедова А.Ш., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Клиническая феноменология и патопатологические механизмы дневных и ночных императивных движений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (11–2): 67–72.
3. Schormair B., Zhao C., Bell S., et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (1): 898–907.
4. Gonzalez-Latapi P., Malkani R. Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19 (8): 54.
5. Paulus W., Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (10): 878–886.
6. Trenkwalder C., Allen R., Hogl B., et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (11): 994–1005.
7. Бурчаков Д.И., Полуэктов М.Г., Кузнецова И.В. Современные возможности коррекции нарушений сна у беременных. *Лечебное дело.* 2022; 1: 57–65.
8. Comella C.L. Treatment of restless legs syndrome. *Neurotherapeutics.* 2013; 11 (1): 177–187.
9. Спектор Е.Д., Коберская Н.Н., Шашкова Е.В., Полуэктов М.Г. Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (5–2): 69–75.
10. Spektor E.D., Poluektov M.G. Periodic limb movements during sleep and the clinical-morphological signs of cerebral microangiopathy. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2022; 52: 326–329.
11. Garcia-Borreguero D., Williams A.M. Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome. *Sleep Med. Rev.* 2010; 14 (5): 339–346.
12. Montplaisir J., Boucher S., Poirier G., et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov. Disord.* 1997; 12 (1): 61–65.
13. Zucconi M., Ferri R., Allen R., et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* 2006; 7 (2): 175–183.

14. Gündüz A., Adatepe N.U., Kiziltan M.E., et al. Circadian changes in cortical excitability in restless legs syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2012; 316 (1–2): 122–125.
15. Allen R.P., Dean T., Earley C.J. Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2005; 6 (5): 429–434.
16. Gossard T.R., Trotti L.M., Videnovic A., Louis E.K.S. Restless legs syndrome: contemporary diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics.* 2021; 18 (1): 140–155.
17. Winkelman J.W., Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2004; 5 (1): 9–14.
18. Garcia-Borreguero D., Allen R.P., Kohnen R., et al. Diagnostic standards for dopaminergic 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 (5): 520–530.
19. Garcia-Borreguero D., Silber M.H., Winkelman J.W., et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016; 21: 1–11.
20. Silver N., Allen R.P., Senert J., et al. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011; 12 (5): 440–444.
21. Mitterling T., Heidbreder A., Stefani A., et al. Natural course of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: long-term observation of a large clinical cohort. *Sleep Med.* 2015; 16 (10): 1252–1258.
22. Allen R.P., Earley C.J. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep.* 1996; 19 (3): 205–213.
23. 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 multi-center study. *J. Neurol.* 2010; 257 (2): 230–237.
24. Zeng P., Wang T., Zhang L., et al. Exploring the causes of augmentation in restless legs syndrome. *Front. Neurol.* 2023; 14: 1160112.
25. Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome augmentation and pramipexole treatment. *Sleep Med.* 2002; 3 Suppl: S23–S25.
26. Silber M., Girish M., Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep.* 2003; 26 (7): 819–821.
27. Liu G.J., Wu L., Wang S.L., et al. Incidence of augmentation in primary restless legs syndrome patients may not be that high: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (2): e2504.
28. Allen R.P., Chen C., Garcia-Borreguero D., et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (7): 621–631.
29. Toro B.E. New treatment options for the management of restless leg syndrome. *J. Neurosci. Nurs.* 2014; 46 (4): 227–232.
30. Allen R.P., Ondo W.G., Ball E., et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med.* 2011; 12 (5): 431–439.
31. Maestri M., Fulda S., Ferini-Strambi L., et al. Polysomnographic record and successful management of augmentation in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Med.* 2014; 15 (5): 570–575.
32. Mitterling T., Frauscher B., Falkenstetter T., et al. Is there a polysomnographic signature of augmentation in restless legs syndrome? *Sleep Med.* 2014; 15 (10): 1231–1240.
33. Steinke S.S., Trenkwalder C., Zimmermann J., et al. Polysomnographic findings in restless legs syndrome (RLS) patients with severe augmentation. *Sleep Med.* 2018; 48: 79–85.
34. Allen R.P., Picchietti D., Hening W.A., et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003; 4 (2): 101–119.
35. Garcia-Borreguero D., Kohnen R., Hogl B., et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007; 8 (5): 455–463.
36. Garcia-Borreguero D., Kohnen R., Boothby L., et al. Validation of the multiple suggested immobilization test: a test for the assessment of severity of restless legs syndrome (Willis – Ekbom disease). *Sleep.* 2013; 36 (7): 1101–1109.
37. Garcia-Borreguero D., Allen R., Hudson J., et al. Effects of rotigotine on daytime symptoms in patients with primary restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32 (1): 77–85.
38. Li Y., Zhao Z., Tan Y., Wang X. Dynamical analysis of the effects of circadian clock on the neurotransmitter dopamine. *Math. Biosci. Eng.* 2023; 20 (9): 16663–16677.
39. Carlsson A., Svennerholm L., Winblad B. Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. *Acta Psychiatr. Scand.* 1980; 61 (S280): 75–85.
40. Kim J., Jang S., Choe H.K., et al. Implications of circadian rhythm in dopamine and mood regulation. *Mol. Cells.* 2017; 40 (7): 450–456.
41. Nimitvilai S., Herman M., You C., et al. Dopamine D2 receptor desensitization by dopamine or corticotropin releasing factor in ventral tegmental area neurons is associated with increased glutamate release. *Neuropharmacology.* 2014; 28: 28–40.
42. Skagerberg G., Bjijrklund A., Lindvall O., Schmidt R.H. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res. Bull.* 1982; 9 (1–6): 237–244.
43. Clemens S., Rye D., Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology.* 2006; 67 (1): 125–130.

44. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez J.A.G. Genetics of restless legs syndrome: an update. *Sleep Med. Rev.* 2017; 39: 108–121.
45. Piña-Leyva C., Lara-Lozano M., Rodríguez-Sánchez M., et al. Hypothalamic A11 nuclei regulate the circadian rhythm of spinal mechanonociception through dopamine receptors and clock gene expression. *Life.* 2022; 12 (9): 1411.
46. Reinig S., Driever W., Arrenberg A.B. The descending diencephalic dopamine system is tuned to sensory stimuli. *Curr. Biol.* 2017; 27 (3): 318–333.
47. Clemens S., Hochman S. Conversion of the modulatory actions of dopamine on spinal reflexes from depression to facilitation in D3 receptor knock-out mice. *J. Neurosci.* 2004; 24 (50): 11337–11345.
48. Gainetdinov R.R., Premont R.T., Bohn L.M. Desensitization of G protein-coupled receptor and neuronal functions. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 107–144.
49. Lamey M., Thompson M., Varghese G., et al. Distinct residues in the carboxyl tail mediate agonist-induced desensitization and internalization of the human dopamine D1 receptor. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (11): 9415–9421.
50. Castro-Hernández J., Afonso-Oramas D., Cruz-Muros I., et al. Prolonged treatment with pramipexole promotes physical interaction of striatal dopamine D3 autoreceptors with dopamine transporters to reduce dopamine uptake. *Neurobiol. Dis.* 2015; 74: 325–335.
51. Dinkins M.-L., Lallemand P., Clemens S. Long-term treatment with dopamine D3 receptor agonists induces a behavioral switch that can be rescued by blocking the dopamine D1 receptor. *Sleep Med.* 2017; 40: 47–52.
52. Clemens S., Ghorayeb I. Chapter four – D3 and D1 receptors: the yin and yang in the treatment of restless legs syndrome with dopaminergics. *Adv. Pharmacol.* 2019; 84: 79–100.
53. Trenkwalder C., Paulus W. Pharmacological treatments of augmentation in restless legs syndrome patients. *Adv. Pharmacol.* 2019; 84: 255–265.
54. Williams A.-M., Garcia-Borreguero D. Management of restless legs syndrome augmentation. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2009; 11 (5): 327–332.
55. Trenkwalder C., Canelo M., Lang M., et al. Management of augmentation of restless legs syndrome with rotigotine: a 1-year observational study. *Sleep Med.* 2017; 30: 257–265.
56. Trenkwalder C., Benes H., Grote L., et al. Prolonged release oxycodone–naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (12): 1141–1150.
57. Harrison E.G., Keating J.L., Morgan P.E. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. *Disabil. Rehabil.* 2018; 41 (17): 2006–2014.
58. Lettieri C.J., Eliasson A.H. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest.* 2009; 135 (1): 74–80.
59. Heide A.C., Winkler T., Helms H.J., et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimul.* 2014; 7 (5): 636–642.
60. Lin Y.C., Feng Y., Zhan S.Q., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of restless legs syndrome. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2015; 128 (13): 1728–1731.
61. Aukerman M.M., Aukerman D., Bayard M., et al. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006; 19 (5): 487–493.
62. Harrison E.G., Keating J.L., Morgan P. Novel exercises for restless legs syndrome: a randomized, controlled trial. *J. Am. Board Fam. Med.* 2018; 31 (5): 783–794.

Augmentation of Restless Legs Syndrome

N.A. Gorbachev, M.G. Poluektov, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Nikita A. Gorbachev, nikit.gorbacheff@yandex.ru

Restless legs syndrome (RLS) is one of the current diseases treated by neurologists, somnologists and movement disorders specialists. The article dedicates data on a complication of RLS that occurs during dopaminergic therapy – the augmentation. It is characterized by an earlier onset of the syndrome, an increase in the area of distribution of its manifestations and an increase in its intensity. The key difference from similar conditions (tolerance, rebound phenomenon, natural progression of the disease) is the increase in symptoms as the dose increases and relief as the dose of the drug decreases. The pathophysiology of RLS is based on dopaminergic dysfunction of A11 neurons of the posterior hypothalamus. Augmentation develops of excessive stimulation of dopamine receptors, as a result of which, on the one hand, the sensitivity of the receptors to the neurotransmitter decreases (desensitization), on the other hand, the conformational properties of the receptors may change, due to which a paradoxical increase in the syndrome develops of an increase in drug dose. The principles of augmentation therapy are given.

Keywords: restless legs syndrome, augmentation, dopaminergic therapy, A11 neurons, sleep disorders