

пы без атрофии. Следовательно, развитие атрофического процесса в скелетных мышцах происходит на фоне снижения как ядерных структур (ДНК-матриц), так и внеклеточного регулятора белкового синтеза — ИФР-1. Хроническое потребление алкоголя снижает уровень циркулирующего в крови ИФР-1, в основном из-за снижения скорости синтеза и секреции его печенью [8, 13]. Снижение содержания ИФР-1 в системном кровотоке может вызывать атрофический процесс, который наблюдается при ХАМ [14, 15]. Не исключено, что потеря мышечных ядер обусловлена развитием некомпенсированных апоптотических процессов, признаки которых были ранее обнаружены у пациентов с ХАМ [16]. В проведенном исследовании впервые получено

уменьшение количества сателлитных клеток у больных с признаками атрофии МВ, что говорит об истощении их регенераторного потенциала.

Снижение синтеза белка является ранним признаком поражения скелетных мышц у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, вероятно, опережающим морфологические проявления ХАМ. В дальнейшем возможно использование определения уровня ИФР-1 в плазме крови для ранней скрининговой диагностики ХАМ.

Необходимо продолжить исследования механизмов развития ХАМ с целью разработки патогенетически обоснованных методов лечения данного проявления алкогольной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ангельчева О.И. Характеристика болевого синдрома при алкогольной полиневропатии, оценка эффективности лечения. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
2. Mills K.R., Ward K., Martin F., Paters T.J. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism. *Alcohol Alcoholism* 1986;21:357–62.
3. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. *Тер арх* 2001;73(2):65–7.
4. Estruch R., Sacanella E., Fernandez-Sola J. et al. Natural history of alcoholic myopathy: 5-year study. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998;22:2023–8.
5. Preedy V.R., Adachi J., Ueno Y. et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol* 2001;8:677–87.
6. Preedy V.R., Ohlndieck K., Adachi J. et al. The importance of alcohol-induced muscle dis-
- ease. *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24(1):55–63.
7. Fernandez-Sola J., Sacanella E., Estruch R. et al. Serum and muscle levels of alpha-tocopherol, ascorbic acid, and retinol are normal in chronic alcoholic myopathy. *Alcoholism Clin Exp Res* 1998;22:422–7.
8. Казанцева Ю.В. Патогенетические механизмы хронической алкогольной миопатии: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. Martin F., Ward K., Slavin G. et al. Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. *Q J Med* 1985;55:233–51.
10. Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия. *Неврол журн* 2007;5(12):4–8.
11. Sharma S.C., Ray R.C., Banerjee A.K., Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics — a histochemical and biochemical study. *Indian J Pathol Microbiol* 1990;33:244–9.
12. Vargas R., Lang C.H. Alcohol accelerates loss of muscle and impairs recovery of muscle mass resulting from disuse atrophy. *Alcoholism Clin Exp Res* 2008;32(1):128–37.
13. Lang C.H., Frost R.A. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. *Anabolic and catabolic signals. Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(3):271–9.
14. Kumar V., Frost R.A., Lang C.H. Alcohol impairs insulin and IGF-I stimulation of S6K1 but not 4E-BP1 in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283(5):917–28.
15. Lang C.H., Frost R.A., Svanberg E., Vary T.C. IGF-I/IGFBP-3 ameliorates alterations in protein synthesis, eIF4E availability, and myostatin in alcohol-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:916–26.
16. Fernandez-Sola J., Nicolas J-M., Fatjo F. et al. Evidence of apoptosis in chronic alcoholic skeletal myopathy. *Hum Pathol* 2003;34(12):1247–52.

А.В. Никитина, Н.В. Федорова

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапиримидных заболеваний, Москва

Дофаминовый дизрегуляторный синдром при болезни Паркинсона

Дофаминовый дизрегуляторный синдром (ДДС) является ятрогенным заболеванием, развивающимся на фоне дофаминергической терапии. По данным литературы, ДДС развивается в 3–4% случаев при болезни Паркинсона (БП). ДДС при БП часто сочетается с другими нарушениями импульсного контроля (НИК): пандингом, шопингоманией, гиперсексуальностью, перееданием. Исследовано 246 пациентов с БП, у 16 (6,4%) из которых выявлен ДДС. Средний возраст больных составил 64±7,4 года. ДДС чаще развивался у женщин (женщин — 10, мужчин — 6). Больные преимущественно страдали смешанной формой заболевания. У 72% пациентов диагностирована III стадия, у 22% — IV стадия заболевания. Длительность БП составила 12±2,6 года. Показатели качества жизни у больных БП с ДДС колебались от 19,8 до 90% (54±20,1%). Эквивалентная доза леводопы — 1323,4±299 мг/сут. У 4 больных ДДС сочетался с другими видами НИК: у 2 — с пандингом, у 1 — с шопингоманией и пандингом, у 1 — с пандингом и гиперсексуальностью. У больных БП, принимающих высокие дозы дофаминергических препаратов, проводили коррекцию дозы препаратов леводопы. У больных с комбинацией ДДС и пандинга или гиперсексуальности постепенно уменьшали дозу агонистов дофаминергических рецепторов с последующей отменой препарата.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминовый дизрегуляторный синдром, дофаминергическая терапия.

Контакты: Наталия Владимировна Федорова natalia.fedorova@list.ru

*Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease**A.V. Nikitina, N.V. Fedorova**Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Center of Extrapyramidal Diseases, Moscow*

Dopamine dysregulation syndrome (DDS) is an iatrogenic disease developing during dopaminergic therapy. According to the data available in the literature, DDS develops in 3–4% of the Parkinson's disease (PD) cases. DDS in PD is frequently accompanied by other impulse control disorders (ICD): punding, compulsive shopping, hypersexuality, overeating. 246 patients with PD, of whom 16 (6.4%) were found to have DDS, were examined. The patients' age was 64 ± 7.4 years. Women ($n = 10$) more often developed DDS than men ($n = 6$). The patients mainly suffered from the mixed form of the disease. Stages III and IV were diagnosed in 72 and 22%, respectively. The duration of PD was 12 ± 2.6 years. In the PD patients with DDS, the quality-of-life indicators ranged from 19.8 to 90% ($54 \pm 20.1\%$). The equivalent dose of levodopa is 1323.4 ± 299 mg/day. DDS was concurrent with other types of ICD in 4 patients: punding in 2, compulsive shopping and punding in 1, and punding and hypersexuality. The doses of levodopa were corrected in patients receiving high doses of dopaminergic drugs. In the patients with DDS concurrent with punding or hypersexuality, the dose of dopaminergic receptor agonists was gradually reduced and subsequently discontinued.

Key words: *Parkinson's disease, dopamine dysregulation syndrome, dopaminergic therapy.*

Contact: *Natalia Vladimirovna Fedorova natalia.fedorova@list.ru*

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание, при котором наиболее эффективны дофаминергические препараты. По мере прогрессирования заболевания пациенты с БП, у которых развивается снижение эффективности контроля двигательных симптомов при заместительной дофаминергической терапии, начинают принимать значительно большие дозы леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДАР), чем это необходимо [1]. Известно, что при приеме дофаминергических препаратов улучшаются память и мышление. Наличие когнитивных и поведенческих расстройств часто способствует увеличению дозы препаратов [2, 3], что приводит к появлению зависимости от леводопы и развитию деструктивных поведенческих проблем [4].

Дофаминовый дизрегуляторный синдром (ДДС) часто описывают как ятрогенное расстройство в результате длительной симптоматической терапии БП, он выявляется примерно в 3–4% случаев при БП [1].

Известно, что компульсивный (навязчивый) прием дофаминергических препаратов наиболее часто встречается у мужчин с ранним дебютом БП. Алкоголизм, употребление наркотиков, наличие аффективных расстройств в анамнезе — факторы риска развития ДДС [2, 3]. В ранних стадиях БП пациенты отмечают, что повышение дозы препаратов приводит к увеличению энергии, силы и продуктивности [5]. На фоне приема высоких доз дофаминергических препаратов появляются эйфория в период «включения» и дисфория в период «выключения». Больные с нетерпением ждут приема следующей дозы и обосновывают необходимость увеличения частоты приема лекарств, несмотря на хорошую двигательную активность и появление дофаминовых дискинезий в период «включения». Они самостоятельно увеличивают количество приемов препаратов [6], не следуют рекомендациям врача и родственников относительно уменьшения дозы лекарств, нередко тайно их накапливают [7], не понимая, что этим наносят вред себе и окружающим. У таких пациентов развиваются равнодушие и толерантность к побочным эффектам препаратов [4].

У некоторых больных чрезмерный страх перед наступлением периода «выключения» может также приводить к неоправданно завышенному и нецелесообразному приему леводопы и АДАР [6].

При ДДС на высоте действия однократной дозы дофаминергических средств отмечаются эйфория, осознание своего всемогущества, неуязвимости, неуместное веселье с перескакиванием мыслей и грандиозными идеями [8]. Но, несмотря на эйфорию, пациенты жалуются на депрессию и высказывают суицидальные мысли [9]. Иногда появляются патологическая ревность (синдром Отелло), дезорганизация и напряженность речи и мыслей, инсомния и психомоторное возбуждение. Отмена дофаминергических препаратов вызывает чувство уныния, аггравацию психомоторной скованности, дисфорию, усталость, ангедонию, апатию. Появляются жалобы на дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, боль в пояснице, профузный пот [10].

Клинические симптомы ДДС частично объясняются тем, что дофаминовая система вовлечена в процессы регулирования агрессии [11]. Повышенная агрессивность при ДДС проявляется раздражительностью, нетерпимостью к разочарованию, вспышками гнева, нецензурной лексикой и жестами, ревностью, угрозами и жестокостью [4].

При ДДС часто развиваются поведенческие расстройства — пандинг и нарушения импульсного контроля (НИК).

Пандинг — комплекс стереотипных, бесцельно повторяющихся действий. У мужчин преобладает тенденция к работе с техникой, женщины постоянно сортируют содержимое своих сумочек, наводят порядок, причесывают волосы или красят ногти. Офисные работники перебирают бумаги или бесцельно возятся с компьютерами, портные могут коллекционировать пуговицы. Пациенты знают, что их действия разрушительны или непродуктивны, но продолжают совершать их [4].

НИК проявляется патологической игроманией (гемблинг), гиперсексуальностью, компульсивным шопингом, компульсивным перееданием [1]. *Гиперсексуальность* выражается в увеличении либидо и частых эрекциях у мужчин, что может приводить к дисгармонии в супружеской жизни, постоянным интенсивным и агрессивным сексуальным запросам. Больные часто прибегают к услугам секса по телефону, просмотру порнографических сайтов и журналов, нанимают проститутку [2]. Значительно реже встречается парафилия (экзгибиционизм, педерастия, садомазохизм, зоофилия, фетишизм). Это расстройство регистрируется у па-

циентов с сексуальными извращениями в молодом возрасте, которые своевременно были подавлены [12, 13].

Патологический гемблинг (игромания) часто встречается у пациентов с БП, в прошлом проявлявших интерес к играм. Проматываются семейные состояния, появляются огромные долги, что приводит к ухудшению взаимоотношений в семье [14, 15].

Прием высоких суточных доз леводопы считается мощным триггером развития ДДС при БП, однако подкожное введение апоморфина и оральный прием АДАР также могут вызвать развитие ДДС [1].

При БП уменьшается количество стриарного дофамина; в результате увеличивается активность подкорковых ядер, приводящая к усилению торможения глутаматергической системы в двигательной коре и в последующем к уменьшению произвольных движений [6]. В передней покрышке происходит значительно меньшая утрата дофаминергических нейронов в отличие от тяжелой дегенерации дофаминергических клеток в вентролатеральной части черной субстанции [16]. Выявлено, что дофамин изменяет нейрональный ответ в кортикостриарных и таламостриарных путях (проявления нейропластичности) [17]. В основе большинства лекарственных зависимостей лежит увеличение высвобождения дофамина в вентральном стритуме — «цикл вознаграждения» — и в системе дорсального стриатума. Известно, что постоянное введение психостимуляторов приводит к длительной нейроадаптации в прилежащих ядрах, вызывает изменения реактивности нервных окончаний в префронтальной коре [18].

Во многих контролируемых исследованиях показано, что степень клинического улучшения при БП в ответ на введение плацебо может быть связана с выработкой дофамина в дорсальном стриатуме (по данным позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ) [19].

В результате дофаминергической заместительной терапии развиваются нейропластичность в вентральной и дорсальной стриарной системах и последующее длительное нарушение связи с базальными ганглиями, что предположительно и лежит в основе развития поведенческих и моторных осложнений на фоне компульсивного приема медикаментов при БП [3].

Для диагностики ДДС используют следующие критерии, разработанные G. Giovannoni и соавт. в 2000 г. [2]:

1) пациент с БП требует назначения значительно больших доз дофаминергических препаратов, чем это необходимо для контроля симптомов паркинсонизма;

2) больной принимает высокие дозы дофаминергических средств, несмотря на развитие выраженных лекарственных дискинезий, накапливает препараты и прячет их в тайниках, отказывается уменьшать дозу;

3) отмечаются нарушение профессиональной и социальной деятельности, драки, насильственное поведение, уменьшается количество друзей,

снижается работоспособность, наблюдаются отлынивание от работы, иногда юридические проблемы, конфликты в семье;

4) на фоне дофаминергической терапии возникают гипоманиакальные, маниакальные или циклотимические аффективные расстройства;

5) при снижении дозы дофаминергических препаратов отмечается синдром отмены: дисфория, депрессия, раздражительность, тревожность;

6) продолжительность расстройства — не менее 6 мес.

Нами проведено исследование частоты и клинических особенностей ДДС при БП.

Пациенты и методы. При оценке степени тяжести БП использовали шкалу Хен-Яра [20] для выявления у больных БП импульсивных нарушений, стереотипного поведения и ДДС — скрининговый опрос с применением краткого опросника QUIP-Short [21]; для оценки наличия компульсивного приема дофаминергических препаратов — полный опросник QUIP-Full [21], импульсивных нарушений — шкалу импульсивности Плутчика [22]. Степень выраженности аффективных нарушений оценивали с помощью шкалы тревоги Тейлора [23] и шкалы депрессии Гамильтона [24]; когнитивных нарушений — с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) [25].

Для определения средней дозы дофаминергических препаратов рассчитывали эквивалентную дозу леводопы — LEED: 100 мг леводопы = 130 мг с контролируемым высвобождением леводопы = 70 мг леводопы + ингибитор КОМТ¹ = 1 мг перголид = 1 мг прамипексол = 5 мг ропинирол = 50 мг пирибедил [26].

Результаты исследования. Скрининговому анкетированию с применением краткой шкалы QUIP-Short подвергнуто 247 пациентов [21], у 16 (6,4%) из которых выявлен ДДС.

Краткая характеристика пациентов с БП и ДДС представлена в таблице.

Средний возраст больных составил 64±7,4 года. ДДС чаще развивался у женщин (женщин — 10, мужчин — 6). Больные преимущественно страдали смешанной формой заболевания. У 72% обследованных диагностирована III стадия БП, у 22% — IV, у 6% — II. Давность БП колебалась от 7 до 17 лет (12±2,6 года), показатели качества жизни — от 19,8 до 90% (54±20,1 года).

Клиническая характеристика больных с БП и ДДС (n = 16)

Характеристика больных	Показатель
Возраст, годы	64±7,4 (59–80)
Возраст дебюта БП, годы	56,4±8,08 (40–68)
Давность БП, годы	12±2,6 (7–17)
Продолжительность дофаминергической терапии, годы	10,5±3,4
Стадия БП по Хен–Яру, баллы	3,25±0,38 (III–IV)
Эквивалентная доза леводопы, мг/сут	1323,4±299,9
Ежедневная доза леводопы, мг/сут	1050±253
Ежедневная доза АДАР, мг/сут	300

¹ КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.

Эквивалентная доза леводопы составила от 900 до 2000 мг/сут. У 60% больных выявлен высокий уровень тревоги, у 36% — тяжелая депрессия; у 45% — умеренные когнитивные расстройства.

Клиническая картина ДДС характеризовалась тем, что больные требовали назначения больших доз препаратов, предъявляли жалобы на неэффективность лечения, аггравировали симптомы на осмотре у врача, принимали увеличенные дозы дофаминергических препаратов; навязчиво ожидали приема следующей дозы леводопы, после чего испытывали эйфорию, принимали лекарственные средства в ночное время, накапливали их и прятали от родственников.

У некоторых пациентов с БП выявлена комбинация ДДС с другими видами нарушения импульсного контроля. У 2 больных ДДС сочетался с пандингом. У 1 пациентки после приема очередной дозы препарата (LEED — 1500 мг/сут) резко улучшалось настроение, возникала некоторая суетливость, появлялись дискинезии пика дозы. В этот период она сочиняла примитивные бессмысленные стихи, которые постоянно зачитывала родственникам, окружающим и лечащему врачу. Другой больной (LEED — 1450 мг/сут) изо дня в день перебирал свои инструменты, раскладывал, сортировал, но забывал собрать их и убрать в шкаф. У третьей пациентки ДДС сочетался с пандингом и шопингоманией: приходя в магазин, она могла потратить все деньги, при этом покупала ненужные вещи — несколько пар одинаковой обуви, расчески, сумочки. У четвертого пациента (75 лет) наблюдался ДДС в комбинации с пандингом и гиперсексуальностью. Больной навязчиво увлекался пением, считал его «делом всей своей жизни», пел в любое время суток и в любом месте; при этом покупал в интернет-магазине дорогие караоке-диски, рассказывал, фантазируя, что «скоро у него концерт в районном доме культуры». Кроме того, больного беспокоила сексуальная холодность жены, он жаловался врачу, что она его не хочет, избегает контакта. У пациента появились зрительные галлюцинации, он утверждал, что ежедневно к нему приходит молодая девушка, лежит с ним в кровати, ласкает его, иногда остается ночевать, не разговаривает, только слушает его песни.

Таким образом, в нашем исследовании ДДС встречался у пациентов с БП, которые принимали высокие эквивалентные дозы дофаминергических препаратов ($1323,4 \pm 299,9$ мг/сут), чаще это были пациенты более молодого возраста, в основном женщины. Степень выраженности аффективных нарушений положительно коррелировала с более высокой дозой дофаминергических препаратов, однако связи между развитием ДДС и когнитивными нарушениями не выявлено.

Больным с БП, принимающим высокие дозы дофаминергических препаратов, проводили коррекцию дозы препаратов леводопы. У пациентов с комбинацией ДДС и пандинга или гиперсексуальности постепенно уменьшали дозу АДАР с последующей отменой.

Обсуждение. ДДС возникает на фоне приема высоких доз препаратов леводопы. Развитие ДДС часто сопровождается колебаниями настроения, может сопровождаться агрессией, изменением когнитивных функций. По данным S.S. O'Sullivan и соавт. [1], ДДС развивается у 3–4% больных с БП, в нашем исследовании частота этого синдрома была выше и составила 6,4%. ДДС при БП часто сочетается с другими видами НИК: пандингом, шопингоманией, гиперсексуальностью, передеанием.

Развитие ДДС при БП влияет на повседневную активность и значительно снижает качество жизни больных и их родственников.

Пациентам, входящим в группу риска, следует назначать минимально эффективную дозу дофаминергических препаратов, в периоды ухудшения состояния применяют немедикаментозные способы лечения. Для более эффективной коррекции моторных флуктуаций при БП в схему лечения включают препараты леводопы пролонгированного действия, ингибиторы КОМТ и моноаминоксидазы (МАО) типа В с одновременным снижением завышенных суточных доз дофаминергических препаратов. Важно объяснить больному, что необходимо соблюдать одинаковые временные интервалы между приемом препаратов [6]. У больных с ДДС высокие суточные дозы дофаминергических средств уменьшают постепенно, иногда требуется отмена АДАР или замена одного АДАР на другой.

При гипоманиакальном состоянии и психотических эпизодах необходимо уменьшение дозы дофаминергических препаратов в условиях стационара. Для купирования острого психоза назначают небольшие дозы атипичных нейролептиков: оланзапина, клозапина, сульпирида, рисперидона, кветиапина [2]. Депрессия при ДДС иногда сопровождается суицидальными мыслями, в этот период пациенты нуждаются в постоянном постороннем надзоре. В таких случаях используют антидепрессанты пролонгированного действия, препаратами выбора являются ингибиторы обратного захвата серотонина [2].

Известно, что доказанной эффективной терапией БП в развернутых стадиях с двигательными осложнениями является глубинная стимуляция субталамического ядра (STN-DBS). После двусторонней продолжительной высокочастотной стимуляции субталамического ядра уменьшаются двигательные расстройства, моторные флуктуации и дискинезии. Кроме того, в 40–80% случаев появляется возможность снижения дозы дофаминергических препаратов [27]. Однако на фоне STN-DBS могут развиваться побочные когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства [28]. Влияние STN-DBS на больных с БП и ДДС до конца неясно. В то время как одни авторы описывают полный регресс поведенческих расстройств после ее проведения [29, 30], другие не выявляют улучшения или даже отмечают нарастание симптомов ДДС после хирургического вмешательства [29]. Более того, описано возникновение данного синдрома после STN-DBS у больных, ранее им не страдавших [27, 30].

При лечении БП важно определить пациентов группы риска, у которых может развиваться ДДС, что будет действовать наиболее эффективной ранней коррекции терапии [1]. При ведении больного с БП должны быть учтены факторы, которые могут увеличивать риск развития ДДС: наличие алкоголизма и наркомании, психические расстройства в анамнезе у пациента или его родственников, особенности темперамента, отношение к противопаркинсоническим препаратам [6].

Для своевременной диагностики ДДС и НИК необходимо использовать специальные опросники. Кроме того, очень важен контроль за приемом препаратов больными с БП, который должны осуществлять родственники или ухаживающие за такими пациентами лица. В тяжелых случаях необходимо добавлять атипичные нейролептики.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Sullivan S.S., Evans A.H., Lees A.J. Dopamine Dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanism and management. *CNS Drugs* 2009;23(2):157–70.
2. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Terner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psych* 2000;68:423–8.
3. Lawrence A.D., Evans A.H., Lees A.J. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2:595–604.
4. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:393–8.
5. Priebe S. Levodopa dependence: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1984;17:109–10.
6. Evans A.H., Katzenschlager R., Pavior D. et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Dis* 2004;19:397–405.
7. Nausieda P.A. Sinemet «abusers». *Clin Neuropharmacol* 1985;8:318–27.
8. Serrano-Duenas M. Chronic dopaminergic drug addiction and pathologic gambling in patients with Parkinson's disease: presentation of four cases. *German J Psychiatry* 2002;5:62–6.
9. Muller U., Reuter M., Hermann W., Gertz H.J. Levodopa dependency in Parkinson's disease: case report and review [in German]. *Nervenarzt* 2002;73:887–91.
10. Funkiewiez A., Ardouin C., Krack P. et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2003;18:524–30.
11. Lawrence A.D., Calder A.J., McGowan S.W., Grasby P.M. Selective disruption of the recognition of facial expression of anger. *Neuroreport* 2002;13–4.
12. Berger C., Mehrhoff F.W., Beier K.M., Meinck H.M. Sexual delinquency and Parkinson's disease [in German]. *Nervenarzt* 2003;74:370–5.
13. Jimenez-Jimenez F.J., Sayed Y., Garcia-Soldevilla M.A., Barcenilla B. Possible zoophilia associated with dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 2002;36:1178–9.
14. Potenza M.N., Steinberg M.A., Skudlarski P. et al. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:828–36.
15. Voon V. Repetition, repetition, and repetition: Compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2004;19:367–70.
16. German D.C., Manaye K., Smith W.K. et al. Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization. *Ann Neurol* 1989;26:507–14.
17. Fiorillo C.D., Tobler P.N., Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003;299:1898–902.
18. Li Y., Kauer J.A. Repeated exposure to amphetamine disrupts dopaminergic modulation of excitatory synaptic plasticity and neurotransmission in nucleus accumbens. *Synapse* 2004;51:1–10.
19. Fuente-Fernandez R., Ruth T.J., Sossi V. et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001;293:1164–6.
20. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427–42.
21. Weintraub D., Hoops S., Shea J.A. et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2009;24(10):1461–7.
22. Plutchik R., van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13: S23–S34.
23. Taylor J. A personality scale of manifest anxiety. *J Abnormal Soc Psychol* 1953;48(2):285–90.
24. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–5.
25. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. 3Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98.
26. Hobson D.E., Lang A.E., Martin W.R. et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease. *JAMA* 2002;287(4):455–63.
27. Houeto J.L., Mesnage V., Mallet L. et al. Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002;72(6):701–7.
28. Follet K.A., Weaver F.M., Stern M. et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2010;362(22):2077–91.
29. Bandini F., Primavera A., Pizzorno M., Cocito L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsons Relat Dis* 2007;13(6):369–71.
30. Lim S.Y., O'Sullivan S.S., Kotschet K. et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulsive control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16(9):1148–52.

О.С. Левин, В.К. Датијева

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

Практические аспекты применения ропинирола с длительным высвобождением (реквип модутаб) в лечении болезни Паркинсона

Ропинирол длительного высвобождения — новая лекарственная форма хорошо известного незерголинового агониста D2/D3-дофаминовых рецепторов, в течение многих лет широко применявшегося за рубежом для лечения болезни Паркинсона (БП). Эффективность ропинирола с длительным высвобождением (реквип модутаб) оценивали у 12 пациентов с БП I–II стадии по Хен—Яру, которые ранее не принимали АДР (6 пациентов) либо принимали их, но прекратили прием не позднее чем за 1 мес до включения в исследование (6 пациентов). Возраст больных составил от 38 до 72 лет (в среднем — 65,3±6,4 года), длительность заболевания — от 1 до 4 лет (в среднем — 2,1±1,8 года). 6 пациентов принимали амантадин, 4 — разагилин в фиксированной дозе. Период титрования дозы реквип модутаба — от 4 до 8 нед.

Начальная доза препарата во всех случаях составляла 2 мг/сут. Далее ее увеличивали 1 раз в неделю до достижения оптимального эффекта. Эффективная доза колебалась от 6 до 16 мг/сут (в среднем — 12,1±3,9 мг/сут). Самая частая поддержи-