

Поведенческие нарушения при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии

А.В. Никитина, Н.В. Федорова

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее неврологическое заболевание, в основе которого лежит дегенерация дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. Наиболее эффективными в лечении этого заболевания являются дофаминергические препараты, которые могут приводить к развитию поведенческих расстройств или нарушений импульсного контроля (НИК). К НИК относят компульсивный шопинг, игроманию, гиперсексуальность, компульсивное переедание, пандинг (бесцельные повторяющиеся действия), дофаминовый дизрегуляторный синдром (ДДС).

Цель работы – выявление частоты поведенческих расстройств при БП с оценкой их влияния на показатели качества жизни и повседневной активности пациентов и их родственников.

Материалы и методы. Для определения распространенности НИК 340 пациентов с БП были подвергнуты анкетированию с помощью краткого опросника для выявления нарушений импульсного контроля – QUIP-Short. В последующий анализ были включены 60 больных БП с выявленными НИК (17% от общего числа обследованных) и 20 больных БП без поведенческих нарушений, у которых для оценки НИК, импульсивности, повседневной активности, качества жизни, тревоги, депрессии, когнитивных нарушений применялась батарея специальных тестов.

Результаты. ДДС имел место у 8% пациентов БП, пандинг – у 10%, компульсивное переедание – у 6%, гиперсексуальность – у 5%, компульсивный шопинг – у 4%, а игромания только у 1% пациентов. Показатель повседневной активности больных БП с НИК в среднем составил $60,05 \pm 9,76\%$, показатель качества жизни – $67,21 \pm 18,54\%$, причем эти значения были существенно ниже, чем у больных БП без поведенческих нарушений.

Заключение. НИК встречаются у каждого пятого больного БП на фоне дофаминергической терапии. Наиболее часто диагностируются ДДС и пандинг. Развитие НИК значительно влияет на повседневную активность больных и снижает качество жизни как больных, так и их родственников.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминергическая терапия, нарушения импульсного контроля, пандинг, дофаминергический дизрегуляторный синдром, гиперсексуальность, компульсивное переедание, компульсивный шопинг, повседневная активность, качество жизни.

Behavioral disturbances in Parkinson's disease patients receiving dopaminergic therapy

Anna V. Nikitina, Natalya V. Fedorova

Russian Medical Academy of Postgraduate Continuing Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a progressive neurological disorder caused by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. The most effective therapy for this disease includes dopaminergic drugs that may lead to the development of behavioral disturbances or impulse control disorders. The latter include compulsive buying, gambling addiction, hypersexuality, compulsive overeating, punding (nongol oriented repetitive activity), and the dopamine dysregulation syndrome.

Objective. To reveal frequency of behavioral disturbances in patients with PD and assess their effect on quality-of-life parameters and activities of daily living in patients and their relatives.

Materials and methods. In order to determine the prevalence of impulse control disorders (ICD), 340 patients with PD were surveyed by completing the QUIP-Short questionnaire to detect ICD. Sixty patients with PD with verified ICD (17% of the total number of patients examined) and 20 patients with PD without behavioral disturbances were included in further analysis; a number of specialized tests were used to assess ICD, impulsivity, activities of daily living, quality of life, anxiety, depression, and cognitive impairment.

Results. Dopamine dysregulation syndrome (DDS) was found in 8% of patients with PD; punding, in 10%; compulsive overeating, in 6%; hypersexuality, in 5%; compulsive buying, in 4%; and gambling addiction, in 1% of patients. The average parameter of activities of daily living for PD patients with ICD was $60.05 \pm 9.76\%$; quality of life, $67.21 \pm 18.54\%$. These values were significantly lower than those in patients without behavioral disturbances.

Conclusions. ICD is detected in every fifth patient with PD receiving dopaminergic therapy. DDS and punding are diagnosed most frequently. Development of ICD has a significant effect on patients' activities of daily living and reduces quality of life both of the patients and their relatives.

Keywords: Parkinson's disease, dopaminergic therapy, impulse control disorders, punding, dopamine dysregulation syndrome, hypersexuality, compulsive overeating, compulsive buying disorder, activities of daily living, quality of life.

Блезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее неврологическое заболевание, в основе которого лежит дегенерация дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции [1–3]. В соответствии с имеющимся нейротрансмиттерным дисбалансом, наиболее эффективными в лечении этого заболевания являются дофаминергические препараты (леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов), которые, однако, могут стать причиной развития поведенческих расстройств или нарушений импульсного контроля (НИК). К НИК относят компульсивный шопинг, игроманию, гиперсексуальность, компульсивное переедание, пандинг (бесцельные повторяющиеся действия), чрезмерный прием дофаминергических препаратов (дофаминовый дизрегуляторный синдром – ДДС) [4–9].

Распространенность НИК при БП значительно варьирует. Это связано с использованием различных шкал для выявления НИК, а также с различным уровнем доверия пациента к врачу, поскольку часто больные скрывают наличие у них поведенческих расстройств. В целом, по данным различных авторов, встречаемость НИК колеблется от 7,7 до 35,9%, игромании – от 1,3 до 7,1%, гиперсексуальности – от 2,6 до 9,0%, компульсивного шопинга – от 0,4 до 7,3%, пандинга – от 4,2 до 10,8%, частота встречаемости компульсивного переедания в различных исследованиях сопоставима и составляет от 3,4 до 8,6%, частота ДДС – от 3,4 до 6,9% [6, 8, 10, 11].

Предполагается, что в основе поведенческих расстройств при БП лежат процессы нейропластичности в вентральной и дорсальной стриарных системах, которые вызваны приемом дофаминергических средств и протекают на фоне длительных нарушений передачи сигналов, затрагивающих базальные ганглии [12]. Доказано, что дофаминергические проекции в прилежащее ядро (*n. accumbens*) включены в модели поведения, направленные на получение и потребление пищи, занятия сексом, увлечение игрой и шопингом, что имеет значение для соответствующих поведенческих признаков [5]. В исследовании показано, что процессы финансового и вербального вознаграждения коррелируют с активацией прилежащего ядра [13]. Вероятнее всего, компульсивный прием дофаминергических препаратов при ДДС связан с увеличением нейроадаптационных связей в проекции дофаминергических путей и сенситизацией дофаминергических рецепторов, что подтверждается усиленным высвобождением леводопа-индуцированного дофамина в вентральном стриатуме [5].

У больных БП, которые получают агонисты дофаминовых рецепторов (АДАР), часто развивается дисфункция в системе вознаграждения, в т.ч. и нарушение импульсного контроля [14]. Дегенерация дофаминергической системы при БП неоднородна. Нейроны компактной части черной субстанции, в частности, ее вентральная область, в наибольшей степени уязвимы к процессам дегенерации, что приводит к появлению моторных симптомов. В то же время, нейроны дорсальной области компактной части черной субстанции и вентральной тегментальной области преимущественно остаются сохранными [1]. Неповрежденные нейроны в процессе лечения подвергаются избыточной стимуляции АДАР, что может сопровождаться патологической активацией лимбических структур [15], приводя к увеличению вероятности развития НИК у пациентов с БП.

На базе кафедры неврологии РМАПО и Центра экстрапирамидных заболеваний нами проведено исследование,

целью которого являлось изучение частоты и клинических особенностей нарушений импульсного контроля при БП.

Материалы и методы

Обследовано 340 больных БП, у которых для первичного выявления НИК проводился скрининговый опрос с помощью краткого вопросника импульсивных расстройств QUIP-Short [16]. Далее 60 пациентов с БП, у которых были выявлены разнообразные симптомы НИК, составили основную группу исследования. В группу сравнения вошли 20 больных БП без поведенческих расстройств. Базовые характеристики больных основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и стадии заболевания, однако продолжительность заболевания и длительность дофаминергической терапии у больных основной группы была выше примерно вдвое. Стадия болезни по функциональной шкале Хен–Яра в группах была сопоставимой; показатели тяжести заболевания по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) были более высокими в группе больных БП с НИК. В основной группе преобладали больные БП с дебютом заболевания до 50 лет (61,7%), в то время как в группе сравнения – пациенты с дебютом заболевания старше 61 года (50%) (табл. 2).

Стадия БП определялась с помощью функциональной шкалы Хен–Яра в модификации Линдвалла [17], степень выраженности основных симптомов БП – с помощью количественной шкалы UPDRS [18].

Таблица 1. Клинические параметры больных БП в исследуемых группах

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Пол (ж:м)	31:29	11:9
Возраст (годы, М±σ)	64,86±9,59	65,45±8,5
Продолжительность БП (годы, М±σ)	10,76±5,66	5,63±4,09*
Длительность дофаминергической терапии (годы, М±σ)	9,64±5,39	5,15±4,15*
Стадия заболевания по Хен–Яру (М±σ)	3,39±0,66	3,45±0,51
Степень выраженности двигательных расстройств (баллы по шкале UPDRS, М±σ)	75,2±21,3	58,63±19,33*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении групп

Таблица 2. Распределение больных БП по возрасту дебюта заболевания

Возраст дебюта заболевания, годы	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)
До 40	15 (25)	1 (5)
41–50	22 (36,7)	3 (15)
51–60	12 (20)	4 (20)
61–70	11 (18,3)	10 (50)
Старше 71	–	2 (10)

Выявление и оценка НИК проводились с использованием шкалы импульсивности Плутчика [19], а также полного и скринингового вопросников для выявления импульсивно-компульсивных нарушений при БП – соответственно QUIP-Full, QUIP-Short [16].

В работе использовались следующие определения и критерии диагностики отдельных поведенческих нарушений. Нарушение импульсного контроля (НИК, импульсивные нарушения, поведенческие расстройства) – это неспособность управлять импульсом, возбуждением или искушением выполнять действия, которые могут быть вредными для самого пациента или для окружающих, в результате чего у больных развивается стресс и нарушаются социальные и профессиональные связи [20]. Игромания – это нецелесообразное, постоянное, неадекватное увлечение азартными играми; критерии ее диагностики включены в классификацию DSM-IV [21]. Гиперсексуальность при БП представлена широким спектром симптомов, начиная от увеличения сексуального влечения и заканчивая парафилиями. V. Voon с соавт. в 2006 г. разработали критерии диагностики гиперсексуальности [8]. Компульсивное переживание, по данным DSM-IV, представляет собой неконтролируемое употребление пищи в значительно больших количествах, чем большинство людей могут съесть за тот же промежуток времени при тех же обстоятельствах, без рвоты и злоупотребления слабительными препаратами [21]. Компульсивный шопинг проявляется навязчивым, бессмысленным приобретением большого количества вещей, не соотношенным с необходимостью и временем, затрачиваемым на покупки [22]. Пандинг – это бесцельные повторяющиеся действия, совершаемые с предметами (вариант стереотипии); для диагностики этого варианта стереотипий используют критерии, предложенные А.Н. Evans et al. в 2004 г. [10]. Дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС) – чрезмерный, компульсивный прием дофаминергических препаратов, также имеющих свои сформулированные диагностические критерии [6].

Для оценки повседневной активности использовалась стандартная шкала Schwab–England (1967). Качество жизни больных БП с НИК оценивалось с помощью опросника состояния качества жизни больных БП (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39, PDQ-39), для определения степени нагрузки на родственников больных использовалась шкала нагрузки на помощника пациента Зарита–Ривера (1980). Оценка аффективных нарушений проводилась с помощью шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D, 1959) и шкалы тревоги Тейлора (1953). Когнитивные нарушения оценивались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination) и батареи лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery). Для определения дозы дофаминергических препаратов, принимаемых пациентом БП, высчитывалась эквивалентная доза леводопы (LEED): 100 мг леводопы=130 мг леводопы с контролируемым высвобождением=70 мг леводопы+ингибитор КОМТ=1 мг прамипексола=5 мг ропинирола=50 мг пирибедила [23].

Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Statistica 7,0. При оценке результатов в малых группах применялся критерий Манна–Уитни, для оценки значимости различий двух связанных совокупностей количественных признаков использовался непараметрический анализ Вилкоксона. Для оценки силы связи между показателями применялся ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты

Клиническая характеристика больных БП с НИК представлена в табл. 3.

НИК у больных БП преимущественно (85% случаев) развивались на фоне комбинированного приема препаратов леводопы и АДАР. Однако встречались случаи, когда НИК развивались на фоне монотерапии леводопой или АДАР (13,3% и 1,6% соответственно). На фоне приема прамипексола и пирибедила НИК развивались приблизительно с одинаковой частотой (41,6 и 45% соответственно). Гиперсексуальность, компульсивный шопинг и переживание выявлялись в равной степени при приеме прамипексола и пирибедила, однако пандинг встречался несколько чаще у больных БП, принимающих прамипексол. Обращает на себя внимание, что в 13,4% случаев НИК развивались у больных, не принимавших АДАР.

Наряду с импульсивными расстройствами у пациентов наблюдались ассоциированные нарушения в виде пандинга и ДДС. Частота встречаемости НИК среди 340 обследованных больных БП представлена в табл. 4. Наиболее часто встречались пандинг и ДДС, реже всего выявлялась игромания.

У больных БП с компульсивным шопингом выявлены наименьшие продолжительность заболевания и длительность

Таблица 3. Клиническая характеристика больных БП с НИК (n=60)

Показатели	Больные БП с НИК
Пол (м:ж)	31:29
Возраст (годы, M±σ)	64,86±9,59
Дебют заболевания (годы, M±σ)	54,48±10,5
Продолжительность заболевания (годы, M±σ)	10,76±5,66
Длительность дофаминергической терапии (годы, M±σ)	9,64±5,39
Стадия болезни по Хен–Яру (баллы, M±σ)	3,39±0,66
Эквивалентная доза леводопы (мг/сут, M±σ)	1226,47±734,96
Доза леводопы (мг/сут, M±σ)	1052,12±743,83
Эквивалентная доза АДАР (мг/сут, M±σ)	178,2±121,28
Леводопы-индуцированные дискинезии (n, %)	48 (80)
Моторные флюктуации (n, %)	42 (70)
Количество больных, получающих леводопу (%)	98,4
Количество больных, получающих АДАР (%)	85

Таблица 4. Частота встречаемости различных видов НИК у больных БП (n=340)

Виды НИК	Показатели, n (%)
Общее число больных с НИК	60 (17,0)
Игромания	4 (1,1)
Компульсивный шопинг	14 (4,1)
Гиперсексуальность	17 (5,0)
Компульсивное переживание	21 (6,2)
ДДС	27 (7,9)
Пандинг	35 (10,3)

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов с различными видами НИК в основной группе и группе сравнения

Показатели (M±σ)	Основная группа пациентов с НИК, n=60					Группа сравнения, n=20
	Игромания, n=4	Гипер-сексуальность, n=17	Переедание, n=21	Шопинг, n=14	Пандинг, n=35	
Пол (м:ж)	3:1	11:2	13:8	7:7	15:11	11:9
Возраст, годы	69,67±6,35	62,5±8,38	64,9±9,01	59,4±11,02	67,24±9,1	65,5±8,5
Стадия по Хен-Яру, баллы	3,0	3,2±0,93	3,5±0,5	3,2±0,97	3,6±0,5	3,45±0,51
Длительность болезни, годы	10,0±5,0**	10,2±5,0**	10,5±5,8**	7,7±4,62*	11,9±5,3**	5,6±4,08
Длительность дофаминергической терапии, годы	9,0±6,6*	9,5±6,1*	9,5±5,8**	7,2±4,57*	10,7±5,6**	5,15±4,15
Эквивалентная доза леводопы, мг/сут	783,3±236,3*	1195,8±897,6*	1152,2±704,4**	1099,6±532,9*	1237,3±591,7**	545,6±168,6
Доза леводопы, мг в сут	683,3±225,5*	966,7±938,2*	965,5±680,6**	859,6±493,2	1051,5±573,9**	450,6±123,04
Доза АДАР, мг/сут	100,0±86,6*	229,2±152,9*	186,7±160,9*	240,0±152,4*	192,9±139,9*	95,0±99,9

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01 при сравнении групп

дофаминергической терапии; однако следует отметить, что у этих больных была самая высокая доза АДАР. В то же время у пациентов БП с пандингом отмечена наиболее высокая продолжительность заболевания, длительность дофаминергической терапии и суточная доза леводопы (табл. 5).

Следует отметить, что более чем у половины обследованных больных отмечалась комбинация нескольких видов НИК.

У больных основной группы по сравнению с группой сравнения отмечались более высокая степень импульсивности и тревожно-депрессивных расстройств, более низкий уровень повседневной активности, высокая степень нагрузки на помощника пациента и низкий уровень качества жизни (p<0,05) (табл. 6).

Таблица 6. Оценка импульсивности, когнитивных и аффективных нарушений, степени повседневной активности и уровня качества жизни больных и их родственников в сопоставляемых группах

Шкалы, баллы (M±σ)	Основная группа	Группа сравнения
Шкала импульсивности Плутчика	30,17±8,56	22,05±2,39*
Шкала UPDRS	26,44±4,28	27,61±1,09
Батарея лобной дисфункции	16,09±2,67	17,02±2,08
Шкала тревоги Тейлора	24,93±8,04	14,25±9,01*
Шкала депрессии Гамильтона	20,45±5,42	13,80±7,15*
Шкала повседневной активности Schwab–England	60,05±9,76	79,8±8,4*
Шкала качества жизни PDQ-39	67,27±18,54	37,62±15,63*
Шкала нагрузки на помощника пациента	28,4±10,6	18,8±4,1*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении групп

В табл. 7 представлена клиническая характеристика больных БП с ДДС в сопоставляемых группах.

В общей сложности ДДС был выявлен у 27 (24%) пациентов. Он встречался у больных с большей продолжительностью заболевания, а также у пациентов, принимающих высокие дозы леводопы и АДАР. Были выявлены случаи сочетания ДДС с другими видами НИК (63%). У 27 (100%) больных БП с ДДС были выявлены леводопа-индуцированные дискинезии, у 25 (92,6%) – моторные флуктуации.

Таблица 7. Клиническая характеристика больных БП с ДДС в сопоставляемых группах

Показатели (M±σ)	ДДС, n=27	Группа сравнения, n=20
Пол (м:ж)	14:13	11:9
Возраст, годы	65,95±9,63	65,5±8,5
Продолжительность заболевания, годы	12,5±4,38*	5,6±4,08
Длительность дофаминергической терапии, годы	11,44±3,94*	5,15±4,15
Стадия по Хен-Яру, баллы	3,54±0,42	3,45±0,51
Эквивалентная доза леводопы, мг/сут	1691,86±773,09*	545,6±168,6
Доза леводопы, мг/сут	1512,92±791,63*	450,6±123,04
Доза АДАР, мг/сут	178,95±147,49*	95,0±99,9
Моторные флуктуации, n (%)	25 (92,6)	10 (50)
Леводопа-индуцированные дискинезии, n (%)	27 (100)	8 (40)

Примечание: * – p<0,05 при сравнении групп

Таблица 8. Динамика частоты выявления НИК у больных БП в основной группе

Виды НИК	Первая подгруппа		Вторая подгруппа	
	до коррекции	после коррекции	до коррекции	после коррекции
Число случаев (n)				
Игромания	1	0	3	0
Компульсивное переедание	12	4	9	1
Компульсивный шопинг	9	2	5	1
Гиперсексуальность	13	2	4	1
Пандинг	24	3	11	2
ДДС	23	2	4	0
Всего	82	11	36	5

Примечание: общее число выявленных НИК (82) превышает число больных (n=60) в связи с тем, что у 55,2% пациентов выявлены различные комбинации НИК

У больных БП с ДДС был значительно выше уровень импульсивности, тревожно-депрессивных расстройств, двигательных нарушений ($p < 0,05$).

Все больные БП основной группы с НИК были разделены на две подгруппы в зависимости от типа коррекции терапии. В *первой подгруппе* (n=50) у всех пациентов проводилась только коррекция дофаминергической терапии: уменьшение дозы леводопы (70%); замена АДАР (78%); отмена АДАР (52%); уменьшение дозы АДАР (14%); комбинированные подходы (90%). В результате коррекции дофаминергической терапии у больных первой подгруппы полностью регрессировали или значительно уменьшились симптомы НИК на протяжении шести месяцев наблюдения.

Во *вторую подгруппу* (n=10) вошли пациенты, у которых, несмотря на коррекцию дофаминергической терапии, сохранялись НИК в виде комбинации нескольких клинических симптомов, а также легкие зрительные галлюцинации. Больным второй подгруппы после недостаточно эффективной коррекции дофаминергической терапии назначался атипичный нейролептик клозапин в дозе $6,9 \pm 2,1$ мг/сут.

После коррекции НИК в обеих подгруппах отмечался регресс частоты их выявления (табл. 8).

Процент случаев достигнутого улучшения в первой и второй подгруппах составил 84,2% и 77,8% соответственно.

На фоне лечения в обеих подгруппах статистически значимо уменьшились степень импульсивности, уровень аффективных расстройств, повседневной активности и показатели качества жизни ($p < 0,05$). Степень нагрузки на помощника пациента также существенно уменьшилась в обеих подгруппах, хотя уровень улучшения не достигал статистической значимости (процент улучшения составил 29,4% и 42,4% соответственно).

Обсуждение

Широкий разброс частоты встречаемости НИК по данным литературы указывает на «латентность» поведенческих нарушений при БП, т.к. пациенты не сообщают врачу о своих расстройствах или считают эти проявления особенностями характера. Наш собственный опыт и опыт зарубежных авторов показывает необходимость использования специальных шкал и опросников, бесед врача и пациента в доверительной атмосфере, а также опроса родственников и ухаживающих за больным.

Среди обследованных российских пациентов с БП игромания оказалась наиболее редко встречающейся НИК (1%). Вероятно, незначительная распространенность игромании связана с запретом в России игорных заведений и казино, жестким контролем со стороны государства, а также низкой материальной обеспеченностью пожилых больных и инвалидов. Далее по частоте встречаемости, согласно нашим результатам, следуют компульсивный шопинг (4%), гиперсексуальность (5%), компульсивное переедание (6%) и ДДС (8%). Наиболее распространенным НИК среди больных БП оказался пандинг (10%). Более чем у половины больных основной группы выявлялось сразу несколько видов НИК. Полученные в настоящем исследовании данные сопоставимы с данными зарубежных авторов [11, 24].

В основной группе с поведенческими расстройствами преобладали больные с дебютом заболевания до 50 лет, в то время как в группе сравнения преобладали пациенты с дебютом заболевания после 61 года. Подобные данные, указывающие на более ранний дебют БП как фактор риска развития поведенческих нарушений, были получены и зарубежными авторами [4, 6, 12].

Высокая эквивалентная доза леводопы является еще одним фактором риска развития НИК у больных БП [11, 25]. В данном исследовании пациенты основной группы с поведенческими расстройствами принимали достоверно более высокие дозы леводопы, чем в группе сравнения.

Многие публикации свидетельствуют о том, что развитие НИК чаще связано с приемом АДАР в виде монотерапии или в комбинации с препаратами леводопы, нежели при использовании только препаратов леводопы [8, 20]. В настоящем исследовании НИК развивались в основном у больных БП, получающих комбинированное лечение (препараты леводопы+АДАР), значительно реже НИК выявлялись у больных, принимающих только леводопу (13,3%) или только АДАР (1,6%).

Пациентам с БП, входящим в группу риска развития НИК, должна назначаться минимально эффективная доза дофаминергических препаратов; врачи должны проводить скрининговые опросы этих больных на каждом визите; необходимо соблюдать одинаковые временные интервалы между приемом препаратов; при назначении АДАР пациент должен быть информирован о возможных побочных эффектах, в т.ч. о развитии НИК. Если выявлено наличие НИК, доза АДАР должна быть уменьшена, а при отсутствии улучшения в течение 2 недель необходима полная отмена препарата. Одновременно должны быть добавлены препараты

леводопы; если пациент уже получает комбинированную терапию, то доза леводопы должна быть постепенно увеличена для контроля моторных симптомов [9, 14]. У больных с ДДС необходимо постепенное уменьшение высоких суточных доз дофаминергических средств [14].

В случае если при наличии НИК отмечается психотическая симптоматика (зрительные галлюцинации, возбуждение),

Список литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс-информ, 1999. 415 с.
2. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2010. 216 с.
3. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М.: МИА, 2002. 175 с.
4. Evans A.H., Lawrence A.D., Potts J. et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drugs in Parkinson's disease. *Neurology*; 2005; 65: 1570–1574. PMID: 16301483. DOI:10.1212/01.wnl.0000184487.72289.f0.
5. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17: 393–398. PMID:15247533.
6. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68: 423–428. PMID: 10727476. DOI: 10.1136/jnnp.68.4.423
7. Lawrence A.J., Blackwell A.D., Barker R.A. et al. Prediction of punning in Parkinson's disease: result from a questionnaire survey. *Mov. Disord*. 2007; 22: 2339–2345. PMID: 17914729. DOI: 10.1002/mds.21702
8. Voon V., Hassan K., Zurowski M. et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 67: 1254–1257. PMID: 16957130. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238503.20816.13.
9. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al. Impulsive control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol*. 2010; 67: 589–595. PMID: 20457959. DOI: 10.1001/archneurol.2010.65
10. Evans A.H., Katzenschlagen R., Pavior D. et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004; 19: 397–405. PMID: 15077237. DOI:10.1002/mds.20045.
11. Lees A.J. The dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2008; 23: 1332. DOI: 10.1002/mds.22147.
12. 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. PMID: 14505581 DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00529-5.
13. Kirsch P., Schienle A., Stark R. et al. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2003; 20: 1086–1095. PMID: 14568478. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00381-1.
14. Evans A.H., Strafella A.P., Weintraub D., Stacy M. Impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 1561–1570. PMID: 19526584. DOI: 10.1002/mds.22505.
15. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30: 1–23. PMID: 15935475. DOI:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024.
16. Weintraub D., Hoops S., Shea J.A. et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2009; 24: 1461–1467. PMID: 19452562. DOI: 10.1002/mds.22571.
17. Hoehn M.M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427–442. PMID: 6067254.
18. Fahn S., Elton R.L., and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D., Goldstein M., eds. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153–163.
19. Plutchik R., Van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1989; 13: S23–S34. PMID: 2616792.
20. Weintraub D., Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2006; 63: 969–973. PMID: 16831966. DOI: 10.1001/archneur.63.7.969.
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. 886 p.
22. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G. et al. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J. Clin. Psychiatry*. 1994; 55: 242–48. PMID: 8071278
23. Herzog J., Valkmann J., Krack P. et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2003; 18: 1332–1337. PMID: 14639676. DOI: 10.1002/mds.10518.

больным назначается атипичный нейролептик клозапин. Если выявляются выраженные аффективные расстройства, к терапии добавляется антидепрессант — ингибитор обратного захвата серотонина.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

References

1. Golubev V.L., Levin Ya. I., Veyn A.M. Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma. [Parkinson's disease and parkinsonism]. Moscow. MEDpress-inform, 1999. 415 p. (In Russ.)
2. Litvinenko I.V. Bolezn' Parkinsona. [Parkinson's disease]. Moscow. Miklosh, 2010. 216 p. (In Russ.)
3. Shtok V.N., Levin O.S., Fedorova N.V. Ekstrapiramidnye rasstroystva: [Extrapyramidal disorders:]. Moscow. MIA, 2000. 175 p. (In Russ.)
4. Evans A.H., Lawrence A.D., Potts J. et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drugs in Parkinson's disease. *Neurology*; 2005; 65: 1570–1574. PMID: 16301483. DOI:10.1212/01.wnl.0000184487.72289.f0.
5. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17: 393–398. PMID:15247533.
6. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68: 423–428. PMID: 10727476. DOI: 10.1136/jnnp.68.4.423
7. Lawrence A.J., Blackwell A.D., Barker R.A. et al. Prediction of punning in Parkinson's disease: result from a questionnaire survey. *Mov. Disord*. 2007; 22: 2339–2345. PMID: 17914729. DOI: 10.1002/mds.21702
8. Voon V., Hassan K., Zurowski M. et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 67: 1254–1257. PMID: 16957130. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238503.20816.13.
9. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al. Impulsive control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol*. 2010; 67: 589–595. PMID: 20457959. DOI: 10.1001/archneurol.2010.65
10. Evans A.H., Katzenschlagen R., Pavior D. et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004; 19: 397–405. PMID: 15077237. DOI:10.1002/mds.20045.
11. Lees A.J. The dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2008; 23: 1332. DOI: 10.1002/mds.22147.
12. 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. PMID: 14505581 DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00529-5.
13. Kirsch P., Schienle A., Stark R. et al. Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2003; 20: 1086–1095. PMID: 14568478. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00381-1.
14. Evans A.H., Strafella A.P., Weintraub D., Stacy M. Impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 1561–1570. PMID: 19526584. DOI: 10.1002/mds.22505.
15. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30: 1–23. PMID: 15935475. DOI:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024.
16. Weintraub D., Hoops S., Shea J.A. et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2009; 24: 1461–1467. PMID: 19452562. DOI: 10.1002/mds.22571.
17. Hoehn M.M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427–442. PMID: 6067254.
18. Fahn S., Elton R.L., and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D., Goldstein M., eds. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153–163.
19. Plutchik R., Van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1989; 13: S23–S34. PMID: 2616792.
20. Weintraub D. m Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2006; 63: 969–973. PMID: 16831966. DOI: 10.1001/archneur.63.7.969.
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version IV (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. 884 p.
22. McElroy S.L., Keck P.E., Pope H.G. et al. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J. Clin. Psychiatry*. 1994; 55: 242–48. PMID: 8071278
23. Herzog J., Valkmann J., Krack P. et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2003; 18: 1332–1337. PMID: 14639676. DOI: 10.1002/mds.10518.

24. Pontone G., Williams J.R., Bassett S.S., Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 67: 1258–1261. PMID: 17030761. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238401.76928.45.
25. Lee J.Y., Kim J.M., Kim J.W. et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 202–207. PMID: 20018549. DOI:10.1016/j.parkreldis.2009.12.002.

24. Pontone G., Williams J.R., Bassett S.S., Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006; 67: 1258–1261. PMID: 17030761. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238401.76928.45.
25. Lee J.Y., Kim J.M., Kim J.W. et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 202–207. PMID: 20018549. DOI:10.1016/j.parkreldis.2009.12.002.

Информация об авторах: Федорова Наталья Владимировна – докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии РМАПО. 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. Тел.: +7 (495) 653-10-70; e-mail: natalia.fedorova@list.ru;
Никитина А.В. – асп. каф. неврологии РМАПО.

Information about the authors: Natalya V. Fedorova, D. Sci (Med.), Prof. of the Neurology Department, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education. Russia, 125284, Moscow, 2-y Botkinskiy proezd, 5. Tel. +7-495-653-10-70; natalia.fedorova@list.ru;
Anna V. Nikitina, PhD Student, Neurology Department, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia.

Для цитирования: Никитина А.В., Федорова Н.В. Поведенческие нарушения при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(1): 14-20

For citation: Nikitina A.V., Fedorova N.V. [Behavioral disturbances in Parkinson's disease patients receiving dopaminergic therapy]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(1): 14-20 (In Russ.)