

Глава 75.6

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИНДРОМ БЕСПОКОЙНЫХ НОГ

Синдром беспокойных ног — это распространенное заболевание, проявляющееся неприятными ощущениями в ногах, которые возникают в покое, преимущественно в вечернее и ночное время и побуждают пациентов к движению [1].

В общей популяции распространенность синдрома беспокойных ног варьирует в широких пределах и составляет от 3% до 19% [2]. В большей степени синдромом беспокойных ног страдают женщины, увеличение частоты его встречаемости наблюдается с возрастом — среди лиц старше 65 лет это расстройство наблюдается у 10–30% людей [3]. Синдром беспокойных ног наиболее распространен в США и странах Северной Европы, гораздо меньше — в средиземноморских странах, на Ближнем Востоке и в Азии. Имеется предположение, что дебют синдрома беспокойных ног в молодом возрасте ассоциирован с медленным прогрессированием и более мягким проявлением синдрома беспокойных ног, а возникновение синдрома беспокойных ног в более позднем возрасте — с быстрым прогрессированием до достижения определенной степени тяжести [4, 5]. Существует 2 типа синдрома беспокойных ног: первичный и вторичный, которые встречаются практически с равной частотой [6]. Первичный синдром беспокойных ног возникает при отсутствии какого-либо другого соматического или неврологического заболевания в молодом возрасте и имеет в большинстве случаев семейный характер, что указывает на главную роль в его развитии генетической предрасположенности [7].

Симптоматический синдром беспокойных ног проявляется обычно после 50 лет [8–11]. Его причинами служат различные заболевания и состояния: железодефицитная анемия, уремия, болезнь Паркинсона, состояние после резекции желудка, гипотиреоз и тиреотоксикоз, ревматоидный артрит, ХОБЛ, беременность и др. [4, 5]. Так, во время беременности до 26% женщин испытывают симптомы синдрома беспокойных ног [8–11]. Симптомы в основном проявляются в III триместре беременности и регрессируют после родов [8–11]. Наиболее частыми причинами симптоматического синдрома беспокойных ног являются различные полиневропатии [12]. Иногда проявления синдрома беспокойных ног вызываются или усиливаются при применении некоторых ЛС, в таком случае можно говорить о наличии у пациента ЛИ синдрома беспокойных ног [13–15]. К ЛС, которые вызывают или усиливают синдром беспокойных ног, относятся [10, 14–16]: тетрациклические антидепрессанты, СИОЗСиН, типичные и атипичные нейролептики, противозипептические препараты, нормотимические средства, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, L-тироксин, средства для неингаляционного наркоза, опиоидные анальгетики, никотин, кофеин, а также алкоголь [14, 15]; они суммированы в таблице 75.6.1 [7, 10, 13–73].

Таблица 75.6.1

**Лекарственные средства, применение которых ассоциировано
с возникновением синдрома беспокойных ног [7, 10, 13–73]**

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антипсихотические препараты			
Атипичные (антипсихотики второго поколения)			
Азенапин	Нет данных	Блокада серотониновых (5-НТ1В, 5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ2С, 5-НТ5А, 5-НТ6, 5-НТ7), адренергических (α 1, α 2А, α 2В и α 2С), дофаминовых (D2, D3 и D4), гистаминовых (H1 и H2) рецепторов; частичный агонизм к 5-НТ1А и D1 рецепторам	С
Арипипразол	Нет данных	Частичный агонизм к дофаминовым (D2) и серотониновым (5-НТ1А) рецепторам; блокада дофаминовых (D3), серотониновых (5-НТ2А, 5-НТ2С, 5-НТ7), гистаминовых (H1) рецепторов и α 1-адренорецепторов	С
Луразидон	Нет данных	Блокада дофаминовых (D2), серотониновых (5-НТ2А и 5-НТ7), адренергических (α 2А и α 2С) рецепторов; частичный агонизм к 5-НТ1А-серотониновым рецепторам; незначительное сродство к α 1-адрорецепторам, H1-гистаминовым и M1-мускариновым ацетилхолиновым рецепторам	С
Кветиапин	6%	Блокада гистаминовых (H1), серотониновых (5-НТ2А) и адрено- (α 1) рецепторов; слабая блокада дофаминовых (D1, D2) рецепторов	В
Клозапин	4%	Блокада различных подтипов дофаминовых (D1, D2, D3, D4, D5), серотониновых (5-НТ1А, 5-НТ2А, 5-НТ1С), мускариновых (M1, M2, M3, M5), гистаминовых (H1) и адрено- (α 1, α 2) рецепторов; агонизм к M4-рецепторам	В
Оланзапин	8–9%	Блокада дофаминовых (D1, D2, D3, D4, D5), мускариновых (M1, M2, M3, M4, M5), серотониновых (5-НТ2А, 5-НТ2С, 5-НТ3) и гистаминовых (H1) рецепторов	А

Продолжение табл. 75.6.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Рisperидон	Нет данных	Блокада дофаминовых (D1, D2, D3, D4), серотониновых (5-НТ1А, 5-НТ2А, 5-НТ2С), гистаминовых (H1) и адрено- (α 1, α 2) рецепторов	С
Типичные (антипсихотики первого поколения)			
Галоперидол	Нет данных	Блокада дофаминовых рецепторов в мезокортексе и лимбической системе; слабое центральное α -адреноблокирующее, антигистаминное и антихолинергическое действие	С
Антидепрессанты			
Тетрациклические антидепрессанты			
Миртазапин	28%	Блокада серотониновых (5-НТ2- и 5-НТ3) и α 2-адренорецепторов; усиление серотонинергической передачи через серотониновые 5-НТ1-рецепторы; умеренная блокада гистаминовых H1-рецепторов	А
Ингибиторы обратного захвата серотонина			
Вилазодон*	Нет данных	Влияние на серотонинергическую систему	В
Пароксетин	3%		В
Сертралин	Нет данных		С
Флуоксетин	Нет данных		С
Циталопрам	Нет данных		С
Эсциталопрам	Нет данных		С
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина			
Дулоксетин	Нет данных	Влияние на серотонинергическую систему и норэпинефрин	В
Другие антидепрессанты			
Адомелатин	Нет данных	Окончательно не установлен; предположительно, связан с механизмом действия препарата – агонист мелатониновых (M1 и M2) рецепторов и антагонист серотониновых (5-НТ2С) рецепторов	С
Противоэпилептические препараты			
Зонисамид	4%	Блокада потенциал-чувствительных натриевых и кальциевых каналов; снижение судорожной активности	В

Продолжение табл. 75.6.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
		нейронов посредством усиления тормозного влияния ГАМК	
Топирамат	3%	Блокада натриевых каналов; стимуляция активности ГАМК-рецепторов	В
Другие ЛС			
Интерферон альфа	Нет данных	Не известен; предполагают: прямое или косвенное воздействие на дофаминергические и опиоидные рецепторы; выработка аутоантител против различных эпитопов базальных ганглиев	С
Клиндамицин	Нет данных	Не известен	С
Метоклопрамид	Нет данных	Блокада D2-дофаминовых рецепторов	В
Натрия оксидбутират	Нет данных	Взаимодействие с пре- и постсинаптическими ГАМК _A и ГАМК _B рецепторами; изменение функционирования Ca ²⁺ , K ⁺ и Cl ⁻ каналов; подавление высвобождения активирующих медиаторов из пресинаптических нервных окончаний	С
Противопаркинсонические средства Перголид + леводопа	Нет данных	Не известен	С
Соли лития	0,5–1%	Антагонизм к ионам натрия; блокада активности ферментов, участвующих в синтезе инозитола; ингибирование активности протеинкиназы С	В
L-тироксин	Нет данных	Не известен	С
Трамадол	0,5%	Агонизм к μ -, Δ - и κ -рецепторам в ЦНС	В
Фексофенадин	Нет данных	Не известен	С
Циметидин	1%	Блокада H2-гистаминовых рецепторов	В
<p><i>Примечания:</i> ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), ЦНС – центральная нервная система, Ca²⁺ – Calcium (<i>русск.:</i> кальций), Cl⁻ – Chlorum (<i>русск.:</i> хлор), 5-НТ – 5-hydroxytryptamine, serotonin (<i>русск.:</i> 5-гидрокситриптамин, <i>син.:</i> серотонин), K⁺ – Kalium (<i>русск.:</i> калий).</p> <p>* – на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ.</p>			

Окончание табл. 75.6.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<p>Уровень доказательности [13]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные одного или нескольких нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о клиническом(-их) случае(-ях) или серии клинических случаев.</p>			

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ЛИ синдрома беспокойных ног в общей популяции не известна и требует уточнения. Она также зависит от вызвавшего его препарата. Так, например, у пациентов, получающих СИОЗС, распространенность ЛИ синдрома беспокойных ног колеблется в пределах 2–9%, а у пациентов, получающих миртазапин, достигает 28% [20]. Распространенность ЛИ синдрома беспокойных ног на фоне применения различных ЛС суммирована в таблице 75.6.1.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

До настоящего времени точный механизм возникновения синдрома беспокойных ног окончательно не изучен, однако сходство клинических проявлений при идиопатическом и симптоматическом синдроме беспокойных ног свидетельствует об общности их патогенеза и возможности сложного взаимодействия между центральными и периферическими механизмами [3]. По мнению большинства исследователей [22, 74], синдром беспокойных ног тесно связан с недостаточностью дофаминергической системы и нарушением метаболизма Fe^{2+} в структурах экстрапирамидной системы головного мозга. Поэтому ЛС, блокирующие дофаминовые рецепторы, и ЛС, блокирующие высвобождение дофамина, которые, в основном, являются нейролептиками, могут приводить к развитию ЛИ синдрома беспокойных ног [75]. Патологический механизм синдрома беспокойных ног, ассоциированного с применением антидепрессантов, объяснить сложнее, поскольку большинство антидепрессантов вызывают блокаду $\alpha 1$ -адренорецепторов (трициклические антидепрессанты), блокаду $\alpha 2$ -адренорецепторов (миртазапин) и проявляют слабую антагонистическую активность по отношению к D2-рецепторам. Некоторые антидепрессанты блокируют гистаминовые, мускариновые и серотониновые рецепторы [76]. В то же время показана высокая эффективность дофаминергических средств (препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов) в лечении данного синдрома [77]. Следовательно, ни одно из этих действий не должно вызывать синдром беспокойных ног через дофаминергическую систему напрямую.

Во многих работах была описана обратная зависимость между уровнем ферритина и выраженностью синдрома беспокойных ног [12, 75]. Недостаток железа может вторично влиять на дисфункцию дофаминергической системы, поскольку данный элемент является

кофактором для фермента, участвующего в синтезе дофамина, и входит в состав белка D2-рецептора, следовательно, дефицит этого микроэлемента может приводить к нарушению продукции дофамина, и, вследствие этого, к неправильному функционированию D2-рецепторов [78].

Усиление симптомов заболевания под влиянием ЛС, усиливающих серотонинергическую передачу, также может быть связано с изменением дофаминергической передачи, т.к. серотонинергические нейроны тормозят высвобождение дофамина [11, 79]. Положительный эффект наркотических анальгетиков, стимулирующих опиоидные рецепторы, подтверждает влияние эндогенных опиоидов на развитие синдрома беспокойных ног [80]. Терапевтический эффект бензодиазепинов и препаратов вальпроевой кислоты при синдроме беспокойных ног может говорить о значении ГАМКергической системы в патогенезе болезни [81]. Важную роль в патогенезе некоторых симптомов, прежде всего в генерации периодических движений во сне, играют и спинальные механизмы [14–16].

На основе вышесказанного можно сделать вывод, что в развитии ЛИ синдрома беспокойных ног, вероятно, задействовано несколько механизмов, которые способствуют аномальным взаимодействиям дофамина и серотонина [14, 15]. Необходимо учитывать индивидуальную восприимчивость пациентов, а также фармакологические профили отдельных ЛС, поскольку не у всех людей, подвергающихся воздействию определенных препаратов, будет развиваться синдром беспокойных ног [14, 15]. Предполагаемые патофизиологические механизмы развития ЛИ синдрома беспокойных ног на фоне приема отдельных препаратов/групп препаратов представлены в таблице 75.6.1.

ФАКТОРЫ РИСКА

Имеется ряд предрасполагающих факторов, которые повышают риск развития ЛИ синдрома беспокойных ног [11, 14, 15, 21]: пожилой возраст пациента, чрезмерное употребление кофеина и алкоголя, курение, болезни ЖКТ (например, целиакия, болезнь Крона), приводящие к дефициту железа, что нарушает правильную работу дофаминергической системы, более высокие дозы ЛС, прием которых ассоциирован с развитием синдрома беспокойных ног, применение одновременно ≥ 2 ЛС-индукторов синдрома беспокойных ног.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Клинические проявления синдрома беспокойных ног имеют ряд характерных особенностей и включают неприятные ощущения в ногах [6]. Неприятные ощущения в ногах обычно описываются пациентами как ползание мурашек, дрожь, покалывание, жжение, подергивание, действие разряда электрического тока, шевеление под кожей и т.д. [6]. Около 60% пациентов характеризуют эти ощущения как болевые [82]. Иногда пациенты не могут точно описать характер ощущений, но они всегда бывают крайне неприятными [6]. Локализуются эти ощущения в бедрах, голенях, стопах и волнообразно возникают каждые 15–30 секунд [6]. Имеются значительные колебания тяжести указанной симптоматики [6]. У некоторых больных симптомы могут возникать только в начале ночи, у других — непрерывно беспокоить в течение всех суток [6].

Наиболее характерным и необычным проявлением синдрома беспокойных ног является усиление сенсорных или моторных симптомов в покое [6]. Пациенты обычно отмечают ухудшение в положении сидя или лежа и особенно при засыпании. Обычно до возникновения симптоматики проходит от нескольких минут до часа при нахождении в спокойном состоянии [6].

Симптомы значительно ослабевают или исчезают при движении: наилучший эффект чаще всего оказывает простая ходьба [6]. В ряде случаев помогают потягивание, наклоны, упражнения на велотренажере или просто стояние [6]. Вся эта активность находится под произвольным контролем пациента и может быть подавлена в случае необходимости. Однако это приводит к значительному усилению симптомов [6]. В тяжелых случаях пациент может произвольно подавить движения только на короткое время [6]. Симптомы синдрома беспокойных ног носят циркадный характер [6]. Симптоматика значительно усиливается в вечернее время и в первую половину ночи (между 18 часами вечера и 4 часами утра) [6]. Перед рассветом симптомы ослабевают и могут исчезнуть вовсе в первую половину дня. Отмечаются периодические движения конечностей во сне [6]. Во время сна (кроме REM-фазы сна) отмечаются произвольные периодические стереотипные короткие (по 0,5–3 секунд) движения нижних конечностей через каждые 15–40 секунд [6]. Данный вид двигательных нарушений получил название «синдрома периодических движений конечностей во сне» [6]. В отличие от синдрома беспокойных ног это состояние регистрируется исключительно во время сна [6]. Частота встречаемости синдрома периодических движений конечностей во сне среди взрослых в общей популяции – 4–11% [83, 84]. Наличие синдрома периодических движений конечностей в определенной степени подтверждает диагноз синдрома беспокойных ног, т.к. одновременно эти патологические состояния отмечаются приблизительно в 80% случаев [6]. Однако следует отметить, что наличие или отсутствие синдрома периодических движений конечностей не может являться определяющим в постановке диагноза синдрома беспокойных ног, т.к. приблизительно в 20% случаев синдром беспокойных ног не сопровождается синдромом периодических движений конечностей [85, 86]. В то же время синдром периодических движений конечностей может быть самостоятельным заболеванием и не сопровождаться синдромом беспокойных ног [87, 88]. Основные характеристики синдрома периодических движений конечностей следующие [6]:

- характер движений: сгибание ноги в бедре, колене, тыльное сгибание стопы или большого пальца [6];
- интенсивность движений: варьирует от минимальных движений большого пальца до быстрых и интенсивных движений ног, а иногда и рук [6];
- локализация движений: движения одной или одновременно обеих ног, попеременное движение ног через определенные интервалы времени; если вовлечены обе ноги, то движения происходят одновременно, однако в редких случаях возможны движения каждой ноги с разной периодичностью [6];
- периодичность движений: движения возникают с периодичностью в 5–120 с (обычно 15–40 с); для того, чтобы считать движения периодическими принят критерий, согласно которому должно быть минимум 4 движения с одинаковыми интервалами [6];
- тяжесть состояния: определяется индексом (частотой движений в час) – от 10 до 20 – легкая форма, от 20 до 50 – умеренная форма, более 50 – тяжелая форма; дополнительным критерием тяжести может служить индекс микропробуждений (энцефалографических активаций), связанных с периодическими движениями – величина данного индекса более 25 указывает на тяжелую форму [6].

Синдром беспокойных ног часто сопровождается инсомнией (бессонницей). Пациенты жалуются на проблемы с засыпанием и беспокойный ночной сон с частыми пробуж-

днями. Соответственно, хроническая бессонница может приводить к выраженной дневной сонливости [85].

Диагностика

Поскольку данный диагноз является исключительно клиническим, для его постановки необходимо соответствие 4 клиническим характеристикам [14, 15]. Сопутствующие и поддерживающие критерии, а также различные лабораторные и инструментальные методы, используемые для их подтверждения, не обязательны, но очень помогают определить тип синдрома беспокойных ног в случаях нечеткой симптоматики [6, 14, 15].

Критерии диагноза синдрома беспокойных ног для взрослой популяции были разработаны в 1995 г. Международной группой по изучению синдрома беспокойных ног (International RLS Study Group, IRLSSG) и позднее были дополнены Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health, NIH) в 2002 г., они выглядят следующим образом [89]:

Основные критерии [89]:

1. Потребность двигать ногами или другими частями тела с целью облегчения неприятных ощущений в нижних конечностях.
2. Потребность в движении или неприятные ощущения нарастают или ухудшаются во время покоя.
3. Неприятные ощущения частично или полностью устраняются при движении.
4. Потребность в движении или неприятные ощущения возникают в вечернее время или ночью.

Поддерживающие критерии [89]:

- Семейный характер синдрома беспокойных ног.
- Положительный эффект от лечения дофаминергическими препаратами.
- Наличие периодических движений конечностей во время сна или бодрствования, зарегистрированных при проведении полисомнографического исследования.

Сопутствующие критерии [89]:

- Расстройства сна.
- Прогрессирующее течение.
- Исключение возможных вторичных причин синдрома беспокойных ног.

Диагноз синдрома беспокойных ног базируется, главным образом, на тщательно собранном анамнезе, поскольку физикальный осмотр обычно не выявляет каких-либо нарушений при первичном синдроме беспокойных ног [6]. Кроме того, днем, т.е. именно в то время, когда происходит контакт пациента с врачом, симптоматика часто отсутствует [6]. Поэтому для диагностики синдрома беспокойных ног необходимо уделять особое внимание пациентам с жалобами на нарушение сна и неприятные ощущения в ногах [90].

Для исключения других причин вторичного синдрома беспокойных требуется провести тщательное неврологическое и сосудистое обследование, уточнить наличие возможной беременности. Для выявления дефицита железа, СД, почечной недостаточности, заболеваний щитовидной железы могут потребоваться анализы крови (общий анализ крови, определение уровня ферритина, фолиевой кислоты, витамина В12, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, альбумина, тиреоидных гормонов) [6, 91]). При подозрении на периферическую невропатию следует выполнить ЭМГ и исследование проводимости нервов [6].

Необходимо в обязательном порядке учитывать возможность ЛИ генеза синдрома беспокойных ног. В связи с этим важно уточнить, принимает ли пациент препараты, которые

могут быть причиной вторичного синдрома беспокойных ног [6]. Фармакологический анамнез необходимо оценить очень тщательно и детально, для этого лучше использовать специально разработанные алгоритмы (алгоритм сбора фармакологического анамнеза детально представлен в главе 3, том I настоящей монографии [92]) [13, 93].

В диагностике именно ЛИ генеза любых клинических проявлений синдрома беспокойных ног основополагающим моментом является выявление причинно-следственной связи между приемом подозреваемого препарата-индуктора и возникновением симптомов, с этой целью рекомендуется использовать шкалу (алгоритм) Наранжо (подробно представлен в главе 3, том I настоящей монографии) [92, 94].

В случае сомнения в диагнозе (появление асимметричных симптомов в нижних конечностях, отсутствие четкого и постоянного ответа на дофаминергическую терапию) необходимо более тщательное дообследование [6]. В таких случаях проводится полисомнография – метод длительной регистрации различных физиологических параметров во время сна, включающий движения конечностей [6]. Показаниями к проведению полисомнографии являются [90]: дневная сонливость как основной симптом, дифференциальный диагноз с другими нарушениями сна (синдром обструктивного или центрального апноэ, парасомнии), отсутствие ответа на дофаминергическую терапию, атипичное течение заболевания, тяжелые симптомы у молодых пациентов (до 30 лет). Полисомнография позволяет получить ценную диагностическую информацию, позволяющую подтвердить наличие синдрома беспокойных ног и синдрома периодических движений конечностей [95]. У пациента отмечается удлинение периода засыпания в связи с постоянными произвольными движениями ног («не находит места») [6]. А после засыпания появляются периодические движения конечностей, которые вызывают микроактивации на ЭЭГ или полные пробуждения [6].

В ходе установления диагноза необходимо уточнение тяжести синдрома беспокойных ног с целью определения дальнейшей тактики ведения пациента. В практике используется несколько подходов к классификации заболевания [6]. Возможно разделение по длительности течения синдрома беспокойных ног [6]:

- острая форма: не более 2 недель;
- подострая форма: более 2 недель, но менее 3 месяцев;
- хроническая форма: более 3 месяцев.

Применение критериев Международной классификации расстройств сна (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) [96] позволяет учесть время возникновения симптомов и их влияние на качество жизни пациента:

- легкая форма: симптомы возникают эпизодически, не вызывают существенного нарушения засыпания, не ухудшают существенно качество жизни днем [96];
- умеренная форма: симптомы возникают не чаще 2 раз в неделю, засыпание и поддержание сна умеренно нарушены, умеренно страдает качество жизни днем [96];
- тяжелая форма: симптомы возникают чаще 2 раз в неделю, засыпание и поддержание сна резко нарушено, также резко нарушено качество жизни днем из-за сонливости и собственно неприятных ощущений в конечностях [96].

В 2003 г. Международная группа по изучению синдрома беспокойных ног (The International Restless Legs Syndrome Study Group) опубликовала шкалу оценки степени тяжести синдрома беспокойных ног [97].

Шкала оценки степени тяжести синдрома беспокойных ног (в скобках указано количество баллов) [6, 97]:

1. В целом, как бы Вы оценили дискомфорт в руках или ногах, обусловленный синдромом беспокойных ног? (4) Очень тяжелый (3) Тяжелый (2) Умеренный (1) Легкий (0) Нет.
2. В целом, как бы Вы оценили необходимость двигаться, обусловленную синдромом беспокойных ног? (4) Очень тяжело (3) Тяжело (2) Умеренно (1) Легко (0) Нет.

3. В целом, насколько уменьшается дискомфорт в руках или ногах при движении? (4) Нет облегчения (3) Легкое облегчение (2) Умеренное облегчение (1) Полное или практически полное облегчение (0) Симптомы синдрома беспокойных ног отсутствуют, и вопрос не имеет отношения ко мне.
4. В целом, насколько тяжелым является расстройство сна, обусловленное симптомами синдрома беспокойных ног? (4) Очень тяжелое (3) Тяжелое (2) Умеренное (1) Легкое (0) Нет.
5. Насколько тяжелыми являются усталость или сонливость, обусловленные симптомами синдрома беспокойных ног? (4) Очень тяжелыми (3) Тяжелыми (2) Умеренными (1) Легкими (0) Нет.
6. В целом, как бы Вы оценили степень тяжести синдрома беспокойных ног? (4) Очень тяжелая (3) Тяжелая (2) Умеренная (1) Легкая (0) Нет.
7. Как часто у Вас возникают симптомы синдрома беспокойных ног? (4) Очень тяжелые (это означает от 6 до 7 дней в неделю) (3) Тяжелые (это означает от 4 до 5 дней в неделю) (2) Умеренные (это означает от 2 до 3 дней в неделю) (1) Легкие (это означает 1 день в неделю или реже) (0) Нет.
8. Если у Вас отмечаются симптомы синдрома беспокойных ног, то какова их длительность в среднем в течение дня? (4) Очень тяжелые (это означает 8 и более часов в сутки) (3) Тяжелые (это означает от 3 до 8 часов в сутки) (2) Умеренные (это означает от 1 до 3 часов в сутки) (1) Легкие (это означает менее 1 часа в сутки) (0) Нет.
9. В целом, насколько тяжелым является влияние симптомов синдрома беспокойных ног на вашу способность выполнять ежедневные дела, например, выполнять семейные, домашние, социальные, учебные или рабочие обязанности? (4) Очень тяжелым (3) Тяжелым (2) Умеренным (1) Легким (0) Нет.
10. Насколько тяжелым является расстройство настроения, обусловленное симптомами синдрома беспокойных ног, например, агрессивность, депрессия, подавленность, беспокойство или раздражительность? (4) Очень тяжелым (3) Тяжелым (2) Умеренным (1) Легким (0) Нет.

Классификация степени тяжести синдрома беспокойных ног [96]: очень тяжелая = 31–40 баллов; тяжелая = 21–30 баллов; умеренная = 11–20 баллов; легкая = 1–10 баллов; нет = 0 баллов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз ЛИ синдрома беспокойных ног следует проводить со следующими состояниями / заболеваниями [6]: ночные мышечные судороги (болезненные непроизвольные мышечные сокращения, часто локализованные, внезапно возникающие, обычно односторонние), акатизия (избыточная двигательная активность без специфических сенсорных жалоб, часто не связана с периодами покоя или временем суток, обычно является следствием приема определенных ЛС (нейролептики, блокаторы дофаминовых рецепторов)), периферическая невропатия, сосудистые заболевания (энтертерит, тромбоз глубоких вен, окклюзирующий атеросклероз дистальных артерий ног), позиционный дискомфорт, артрит и другие заболевания суставов, тревожные расстройства, заболевания щитовидной железы.

Периферическая невропатия может вызывать симптомы, отличные от синдрома беспокойных ног, обычно они не связаны с двигательным беспокойством, не облегчаются при движении, не имеют тенденцию к ухудшению вечером или ночью [6]. Сенсорными жалобами обычно являются онемение, покалывание или боль. Невропатию при СД часто трудно отличить от синдрома беспокойных ног [6]. У пациентов с пора-

жениями нервов могут наблюдаться как симптомы синдрома беспокойных ног, так и собственно невропатии. Заболевания щитовидной железы иногда сопровождаются симптомами, напоминающими проявления синдрома беспокойных ног [6]. Около 33% пациентов отмечают их полное исчезновение при коррекции гормональной функции щитовидной железы [98].

ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку ЛИ синдром беспокойных ног остается достаточно малоизученным, рекомендаций по лечению пациентов с ЛИ синдромом беспокойных ног не существует. В большинстве случаев после снижения дозы или отмены препарата симптомы синдрома беспокойных ног исчезали [14]. В некоторых случаях симптомы синдрома беспокойных ног не повторялись при повторном введении одного и того же препарата [30, 40].

В первую очередь в случае ЛИ синдрома беспокойных ног необходимо отменить вызвавший его препарат, если это клинически целесообразно [14]. Если необходимо продолжить лечение препаратом-индуктором, оно должно быть индивидуальным и может включать фармакологическую и нефармакологическую терапию. Необходимо отметить, что специальных исследований, посвященных фармакотерапии ЛИ синдрома беспокойных ног, не проводилось. В лечении синдрома беспокойных ног любого генеза согласно рекомендациям Американской академии неврологии [99], наиболее эффективны прамипексол и ротигодин (уровень доказательности А). Из нефармакологических методов рекомендовано ношение компрессионного белья в течение ночи и в ситуациях, когда пациента беспокоят симптомы синдрома беспокойных ног (уровень доказательности В). Соблюдение правил гигиены сна, ограничение употребления кофеина и рациональные физические нагрузки также могут способствовать уменьшению выраженности симптомов данного синдрома [100, 101].

Лечение *легких форм* может основываться на *немедикаментозных методах*, поддержке пациента и изменении образа жизни [6, 91]. Это особенно желательно у пациентов старших возрастных групп из-за более высокого риска развития НР ЛС.

Могут применяться следующие лечебные мероприятия [6]:

1. Гигиена сна. Важно обеспечить соблюдение режима сна. Необходимы комфортные условия для засыпания (тихая, хорошо проветриваемая комната). Следует избегать приема диуретиков и кофеин-содержащих напитков на ночь [6].
2. Умеренная физическая активность, особенно с нагрузкой на ноги. Отдается предпочтение упражнениям на растяжение, расслабление, йоге. Иногда помогает нагрузка непосредственно перед сном. Следует, однако, избегать чрезмерной физической нагрузки, которая может усугубить симптомы после ее прекращения. Часто пациенты отмечают, что если они дают физическую нагрузку в самом начале возникновения симптомов синдрома беспокойных ног, то это может предотвратить их развитие в спокойном состоянии. Если же пациенты пытаются отсрочить физическую активность как можно дольше, то симптомы постоянно нарастают и быстро возникают вновь даже после нагрузки [6].
3. Интенсивное растирание или массаж ног перед сном [6].
4. Очень горячие или очень холодные ножные ванны [6].
5. Умственная активность, которая требует значительного внимания (видеоигры, рисование, дискуссии, компьютерное программирование и т.д.) [6].
6. Применение различных физиотерапевтических процедур (магнитотерапия, чрескожная нейростимуляция, лимфопресс, массаж, грязи и т.д.), однако их эффективность индивидуальна [6].

Необходимо исключить прием следующих веществ или медикаментов, которых могут усугубить симптомы синдрома беспокойных ног [95]: кофеин, алкоголь (прием алкоголя может на короткое время ослаблять симптомы, но в дальнейшем проявления синдрома беспокойных ног значительно усиливаются).

Для лечения *умеренных и тяжелых форм* синдрома беспокойных ног необходимы *медикаментозные методы* [6]. При назначении фармакотерапии таким пациентам следует соблюдать ряд принципов [6, 95, 96]:

1. Применять минимально эффективные дозы препаратов [6, 95, 96].
2. Дозу (-ы) увеличивать постепенно до достижения желаемого эффекта [6, 95, 96].
3. Часто требуется последовательное тестирование нескольких препаратов с целью выбора наиболее эффективного ЛС в конкретном случае [6, 95, 96].
4. Комбинация препаратов с различным механизмом действия (она может дать лучший эффект, чем монотерапия) [6, 95, 96].

Для лечения синдрома беспокойных ног применяются дофаминергические препараты, такие как леводопа, ропинирол, прамипексол, рогитогин, и противоэпилептические средства – габапентин и прегабалин [6]. На фоне применения этих ЛС продемонстрировано улучшение симптомов синдрома беспокойных ног. Они обычно назначаются один раз в сутки на ночь, перед сном. Большинство исследований, оценивающих безопасность и эффективность данных препаратов, были небольшими по объему выборки и краткосрочными, в них были включены пациенты с синдромом беспокойных ног независимо от его этиологии и степени тяжести [60, 63, 102, 103]. Несколько недофаминергических ЛС также продемонстрировали свою эффективность для лечения синдрома беспокойных ног [6]. К ним относятся бензодиазепины (наиболее широко изучен клоназепам), опиоиды и противоэпилептические препараты (вальпроевая кислота и карбамазепин) [6]. Однако серьезные НР, развитие толерантности и возникновение зависимости могут ограничивать долгосрочную пользу от их применения [6].

ПРОФИЛАКТИКА

Специфические меры профилактики ЛИ синдрома беспокойных ног не разработаны. В целом, как и для профилактики любых ЛИЗ, симптомов и синдромов, прежде всего следует отказаться, если это возможно, от назначения ЛС, применение которых вызывает/усугубляет синдром беспокойных ног, также возможно попытаться снизить дозу препарата-индуктора [13]. С этой целью необходимо прежде всего повышать информированность практикующих врачей всех специальностей о существовании синдрома беспокойных ног в целом и о тех ЛС, применение которых ассоциировано с его развитием. Если отказ от назначения потенциальных препаратов-индукторов синдрома беспокойных ног невозможен, следует тщательно мониторить состояние пациента в ходе фармакотерапии [13]. Пациент должен быть проинформирован о наличии у данного ЛС такой НР, о клинических проявлениях синдрома беспокойных ног, пациент также должен быть проинструктирован, что в случае появления подобных симптомов, он должен связаться со своим лечащим врачом [13].

В случае необходимости подавления тошноты и рвоты пациентам из групп риска развития ЛИ синдрома беспокойных ног рекомендуется применять зофран или китрил, а приема таких противорвотных средств, как прохлорперазин, метоклопрамид, следует избегать [6].

Также для профилактики развития синдрома беспокойных ног необходимо скорректировать все патологические состояния/заболевания, которые лежат в основе развития вторичного синдрома беспокойных ног (например, дефицит железа, дисфункций щитовидной железы и др.).

ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАНО С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО СИНДРОМА БЕСПОКОЙНЫХ НОГ

Существует достаточно большое количество ЛС из разных групп, прием которых способен привести к развитию ЛИ синдрома беспокойных ног (табл. 75.6.1). Наиболее часто ЛИ синдром беспокойных ног развивается при применении антидепрессантов, антипсихотических и противосеипелитических препаратов [2, 14, 15, 104–106]. Так, S. Perez-Lloret и соавт. [104] оценили частоту синдрома беспокойных ног в базе данных французского фармаконадзора. Авторы отобрали все сообщения о НР с 01.01.1984 г. по 31.12.2009 г., закодированные как синдром беспокойных ног. Диагноз синдрома беспокойных ног был подтвержден на основании описаний случаев. В результате было найдено двадцать шесть отчетов о ЛИ синдроме беспокойных ног, четыре случая были исключены из-за наличия альтернативного диагноза. В 14 случаях пациенты были женского пола (64%), средний возраст – 57 лет. Наиболее частыми подозреваемыми препаратами-индукторами были антидепрессанты (коэффициент ROR 15,9 (95% ДИ: 6,4 – 39,7); амитриптилин, эсциталопрам, миансерин, дулоксетин, – все по одному сообщению, а также мirtазапин – 2 сообщения), нейролептики (коэффициент ROR 17,8 (95% ДИ: 6,1–51,7); тиоридазин, локсапин, рисперидон, арипипразол – все по 1 сообщению) или трамадол (коэффициент ROR 18,2 (95% ДИ: 6,3–52,8); 2 сообщения). Авторы сделали вывод о том, что синдром беспокойных ног является очень редким ЛИЗ, о котором чаще сообщалось в связи с приемом антидепрессантов, нейролептиков и трамадола [104].

Кроме того, описано развитие синдрома беспокойных ног при применении нормотимиков, циметидина, L-тироксина, средств для неигалационного наркоза и опиоидных анальгетиков [14, 15].

Антидепрессанты

Антидепрессанты представлены различными классами ЛС, но наиболее часто синдромом беспокойных ног ассоциирован с приемом СИОЗС (*сертралин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин, эсциталопрам*) и тетрациклического антидепрессанта *миртазапина* [14, 15, 20].

K.R. Vaughman и соавт. [105] выдвинули гипотезу о наличии связи между применением антидепрессантов, гендерными различиями и риском развития синдрома беспокойных ног. Они опросили 1693 человека (n=329 женщин; n=1364 мужчины) из Медицинского центра по делам ветеранов (Veterans Affairs Medical Center, VAMC) ВОЗ. Наиболее часто применяемыми антидепрессантами были СИОЗС (36%), тетрациклические антидепрессанты (15%) и ТЦА (9%); некоторые пациенты сообщали о приеме нескольких антидепрессантов одновременно. Из этих ЛС обнаружена статистически значимая связь между применением флуоксетина и развитием симптомов синдрома беспокойных ног у женщин, а у мужчин подобная взаимосвязь была выявлена с применением циталопрама, пароксетина и амитриптилина. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что риск развития синдрома беспокойных ног на фоне применения антидепрессантов выше у мужчин, чем у женщин. Однако это исследование имело несколько ограничений, которые включают в себя некоторые особенности его дизайна, ограничивающие выявление связи между началом приема антидепрессантов и дебютом синдрома беспокойных ног; отсутствие данных о пациентах, которые прекратили прием антидепрессантов [105].

В другом исследовании также изучалась взаимосвязь между применением антидепрессантов и развитием синдрома беспокойных ног. В 4 неврологических клиниках наблюдался 271 пациент (89 мужчин и 182 женщины; средний возраст 46 лет), целью исследования было определить, развились или усилились симптомы синдрома беспокойных ног после начала приема антидепрессантов [106]. Антидепрессанты в этом исследовании были ограничены “современными” (второго поколения) ЛС, которые включали флуоксетин (n=25), пароксетин (n=20), циталопрам (n=58), сертралин (n=13), эсциталопрам (n=16), венлафаксин (n=20), дулоксетин (n=41) и мirtазапин (n=53). Также учитывалось использование сопутствующих ЛС, таких как бензодиазепины, нейролептики и ТЦА. Синдром беспокойных ног появился или усугубился у 9% (n=24) пациентов, и это произошло в начале курса лечения анализируемыми антидепрессантами (медиана 2,5 дня). Риск был особенно высок при применении мirtазапина (28%), но на этот результат могли оказать влияние такие факторы, как более старший возраст пациентов, получавших мirtазапин, и полипрагмазия. Среди пациентов без предшествующего синдрома беспокойных ног у 20 (8%) после инициации терапии антидепрессантами или после увеличения дозы появились симптомы синдрома беспокойных ног. Результаты исследования подтверждают, что синдром беспокойных ног может быть НР антидепрессантов, и риск особенно высок при применении мirtазапина. Однако авторы не оценивали потенциальный вклад сопутствующих медикаментов в развитие синдрома беспокойных ног, что является ограничением данного исследования. Кроме того, между конкретными представителями класса антидепрессантов наблюдались существенные различия, также была выявлена лишь слабая корреляция в отношении влияния на риск развития данной НР дозы препаратов [106].

Патофизиологический механизм развития синдрома беспокойных ног на фоне применения антидепрессантов не совсем ясен. Он может быть связан с увеличением концентрации серотонина и норадренина в сочетании с ингибированием дофаминергических реакций [2].

Тетрациклические антидепрессанты. В одном открытом проспективном исследовании, в котором изучались НР *мirtазапина*, симптомы синдрома беспокойных ног были отмечены у 11 из 192 пациентов (5,7%) [24]. В другом постмаркетинговом исследовании 3 человека (<1%) из 648 сообщили о симптомах синдрома беспокойных ног, возникших в результате длительной терапии данным антидепрессантом [25]. С. Chang и соавт. [26] в своей работе также описывали появление характерной симптоматики синдрома беспокойных ног у 32-летнего пациента с выраженным депрессивным расстройством, принимающего мirtазапин. После отмены препарата все симптомы благополучно разрешились. С. Рае и соавт. [27] были описаны 2 клинических случая, когда при первом употреблении мirtазапина пациенты жаловались на неприятные ощущения в ногах в вечернее время в покое, а повторный прием препарата не вызывал появления симптомов синдрома беспокойных ног. Авторы предполагают, что исходный прием мirtазапина, возможно, вызвал изменения в серотонинергической и норадренергической нейротрансмиттерных системах. К. Prospero-García и соавт. [28] описали серию клинических случаев синдрома беспокойных ног, ассоциированного с лекарственным взаимодействием флуоксетина и мirtазапина у 3-х пациентов с тяжелым депрессивным расстройством и бессонницей. Спустя два дня после отмены мirtазапина симптомы синдрома беспокойных ног полностью исчезли у всех 3-х пациентов.

S.W. Kim и соавт. [107] оценили факторы риска мirtазапин-индуцированного синдрома беспокойных ног. Они изучили данные историй болезни 181 пациента (62% женщин, средний возраст – 59,2 года), получавших мirtазапин. Около 72% пациентов принимали дополнительные ЛС, такие как анальгетики, противорвотные средства, ан-

тигистаминные препараты и антигипертензивные препараты. Для диагностики синдрома беспокойных ног были использованы критерии IRLSSG. В общей сложности 28 пациентов (15%) прекратили прием миртазапина из-за НР (общая слабость, головокружение и синдром беспокойных ног); у 14 пациентов (8%) развился синдром беспокойных ног, ассоциированный с применением миртазапина (определялся как вновь развившийся или обострившийся после начала приема миртазапина). Время дебюта симптомов синдрома беспокойных ног варьировало от первого дня до 3 месяцев после начала приема миртазапина. Кроме того, из этих 14 пациентов у 5 был низкий уровень ферритина в сыворотке крови; 2 пациентам были назначены габапентин и ропинирол для лечения синдрома беспокойных ног, тогда как остальным 12 пришлось прекратить прием миртазапина. Интересно, что у 3 пациентов симптомы синдрома беспокойных ног развились или снова обострились через несколько месяцев после отмены миртазапина, вероятно, в результате начала приема других антидепрессантов. Авторы пришли к выводу, что риск развития миртазапин-индуцированного синдрома беспокойных ног, скорее всего, увеличивался при применении одного или нескольких сопутствующих препаратов. Ограничениями данного исследования следует признать его ретроспективный дизайн, недостаточную представленность информации о потенциальных факторах, которые могли оказать влияние на полученные результаты и тот факт, что в него были включены в основном данные пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями [107].

Ингибиторы обратного захвата серотонина. N. Perroud и соавт. [29] описан клинический случай возникновения синдрома беспокойных ног при увеличении дозировки *циталопрама* с 20 мг/сут до 60 мг/сут. После замены на бупропион симптомы уменьшились, а спустя неделю полностью исчезли. В единичной публикации R. Hargrave [18] описан клинический случай усиления симптомов синдрома беспокойных ног при приеме *сертралина* в дозе 25 мг/сут. В научной литературе имеется ряд публикаций, в которых описаны проявления синдрома беспокойных ног при употреблении *пароксетина* [19, 20]. Например, в работе F. Sanz-Fuentenebro и соавт. [31] повторное употребление пароксетина пациентом привело к более ярко выраженным симптомам синдрома беспокойных ног, лечение данным препаратом пришлось прекратить. Описан также клинический случай развития синдрома беспокойных ног при повышении дозы *эсциталопрама* с 10 мг/сут до 20 мг/сут [33]. После того, как препарат был отменен, все проявления синдрома беспокойных ног исчезли. В исследовании R. Bakshi [34] было обнаружено, что повышение суточной дозы *флуоксетина* до 60 мг также приводит к возникновению синдрома беспокойных ног.

Несмотря на многочисленные сообщения о клинических случаях СИОЗС-индуцированного синдрома беспокойных ног, имеются данные, хотя и противоречивые, о том, что СИОЗС могут улучшать симптомы синдрома беспокойных ног. Так, S.B. Dimmitt и G.J. Riley [108] в ретроспективном исследовании проанализировали данные 66 пациентов, получавших СИОЗС, включая сертралин, пароксетин и флуоксетин. Из них у 43 пациентов был синдром беспокойных ног до начала терапии СИОЗС. Среди этой группы 25 пациентов сообщили об уменьшении интенсивности симптомов данного синдрома или об их полном исчезновении, 5 пациентов сообщили об ухудшении симптомов синдрома беспокойных ног, а остальные — об отсутствии изменений. Из 23 пациентов без симптомов синдрома беспокойных ног до лечения СИОЗС только у 2 больных развился синдром беспокойных ног. Основываясь на этих результатах, авторы предполагают, что, хотя СИОЗС могут ухудшать или маскировать симптомы синдрома беспокойных ног, у большинства пациентов на фоне их приема наблюдается улучшение клинической симптоматики данного синдрома. Они также предположили, что уменьшение выраженности симптомов синдрома беспокой-

ных ног, возможно, является результатом улучшения настроения пациентов и качества их сна на фоне приема СИОЗС. Безусловно, результаты этого исследования должны быть подтверждены в проспективном плацебо-контролируемом исследовании [108].

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина. К. Nikolaou и соавт. [35] описали клинический случай развития синдрома беспокойных ног при добавлении *дулоксетина* к терапии пароксетином.

Другие антидепрессанты. Описан клинический случай развития синдрома беспокойных ног при добавлении к терапии эсциталопрамом 10 мг/сут *адоделатина* (атипичный антидепрессант) в дозе 25 мг на ночь пациентке 32 лет, страдающей депрессией [70]. Через 2 дня у пациентки появились симптомы синдрома беспокойных ног, их интенсивность стремительно нарастала в течение следующих нескольких дней (неделя). Адоделатин был отменен. Симптомы синдрома беспокойных ног регрессировали в течение 24 часов после отмены адоделатина и полностью исчезли через 4 дня. За время наблюдения симптомы синдрома беспокойных ног не рецидивировали. Согласно оценке по шкале Нанранжо (6 баллов) причинно-следственная связь между применением адоделатина и развитием синдрома беспокойных ног была расценена как вероятная [70].

В 2020 г. были опубликованы результаты анализа *VigiBase* (база данных ВОЗ по фармаконадзору; спонтанные сообщения, имеющиеся в данной базе в период с января 1967 г. по февраль 2017 г.) на предмет сообщений об экстрапирамидных нарушениях на фоне применения антидепрессантов (58 антидепрессантов, включая 19 ТЦА, 8 СИОЗС, 8 ингибиторов МАО и 23 «других» антидепрессантов) [73]. В том числе авторы оценили наличие связи между синдромом беспокойных ног и приемом антидепрессантов (рассчитывали коэффициент ROR и скорректированный коэффициент ROR с поправкой на 4 фактора – возраст пациента, пол пациента, одновременный прием других ЛС, описанных как способные вызывать экстрапирамидные нарушения, и применение препаратов, используемых для лечения экстрапирамидных нарушений) [73]. В результате была выявлена статистически значимая связь между ЛИ синдромом беспокойных ног и применением антидепрессантов: коэффициент ROR 5,14 (95% ДИ: 4,90–5,38); $p < 0,0001$ [73]. При анализе отдельных классов антидепрессантов статистически значимого увеличения скорректированного коэффициента ROR для ЛИ синдрома беспокойных ног обнаружено не было, напротив, выявлено статистически значимое снижение скорректированного коэффициента ROR для СИОЗС (0,82 (95% ДИ: 0,73–0,91)), для ТЦА, ингибиторов МАО и «других» антидепрессантов он был статистически не значим. Что же касается отдельных представителей из класса антидепрессантов, то статистически значимое увеличение скорректированного коэффициента ROR обнаружено для СИОЗС вилазодона (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ), СИОЗСн дулоксетина, тетрациклического антидепрессанта миртазапина (табл. 75.6.2) [73].

Таблица 75.6.2

Анализ взаимосвязи между применением антидепрессантов и развитием лекарственно-индуцированного синдрома беспокойных ног по *VigiBase* (база данных Всемирной организации здравоохранения по фармаконадзору) [73]

Препарат	Скорректированный коэффициент ROR	95% ДИ
Трициклические антидепрессанты		
Аминептин#	--	--
Амитриптилин	0,44	0,33–0,58

Продолжение табл. 75.6.2

Препарат	Скорректированный коэффициент ROR	95% ДИ
Амоксапин#	0,41	0,06–2,90
Бутриптилин	---	---
Дезипрамин#	0,42	0,10–1,68
Дибензепин#	---	---
Доксепин	0,49	0,22–0,99
Досулепин	0,31	0,10–0,97
Имипрамин	0,50	0,27–0,94
Иприндол#	---	---
Квинупрамин#	—	---
Кломипрамин	0,24	0,09 – 0,64
Лофепрамин	Нет данных	Нет данных
Мелитрацен#	---	---
Минаприн	---	---
Нортриптилин	0,31	0,14–0,68
Опипрамол	0,52	0,07–3,67
Протриптилин#	1,08	0,15–7,71
Тианептин	0,26	0,04–1,86
Тианептин	0,26	0,04–1,86
Тримипрамин	0,81	0,30–2,15
Тетрациклические антидепрессанты		
Мапротилин	0,15	0,02–1,08
Миансерин	0,95	0,52–1,72
Миртазапин	5,24*	4,51–6,10
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Вилазодон#	3,87*	2,40–6,26
Зимелдин#	---	---
Пароксетин	1,18	0,99–1,41
Сертралин	0,80	0,66–0,97
Тразодон	1,01	0,75–1,36
Флувоксамин	0,68	0,38–1,23
Флуоксетин	0,64	0,52–0,79
Циталопрам	0,98	0,84–1,14
Эсциталопрам	1,11	0,89–1,38
Этоперидон#	---	---

Окончание табл. 75.6.2

Препарат	Скорректированный коэффициент ROR	95% ДИ
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина		
Венлафаксин	1,25	1,06–1,49
Вилоксазин	—	—
Десвенлафаксин#	1,37	0,86–2,18
Дулоксетин	1,88*	1,61–2,20
Милнаципран	0,16	0,02–1,12
Ребоксетин	0,36	0,05–2,57
Ингибиторы моноаминоксидазы		
Изокарбоксазид#	—	—
Ипроклозид#	—	—
Ипрониазид#	—	—
Моклобемид	0,49	0,16–1,54
Ниаламид	—	—
Толоксатон#	—	—
Транилципромин#	0,31	0,04–2,18
Фенелзин#	—	—
Ингибиторы обратного захвата катехоламинов		
Номифензин	—	—
Другие антидепрессанты		
Агомелатин	2,11	1,00–4,44
Бифемелан#	—	—
Бупропион	0,67	0,52–0,86
Вортиоксетин	0,82	0,26–2,55
Медифоксамин#	—	—
Нефазодон#	0,37	0,14–0,99
Оксафлоран#	—	—
Окситриптан#	—	—
<p><i>Примечания:</i> ДИ – доверительный интервал, ROR – Reporting Odds Ratio (метод диспропорционального анализа, который позволяет выявлять сигналы в базе данных клинических случаев; коэффициент ROR позволяет проиллюстрировать, насколько представленная измеряемая характеристика (применение конкретного лекарственного средства или группы лекарственных средств) связана с определенным событием (нежелательная реакция).</p> <p># – на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ.</p> <p>— — нет сообщений в Vigibase.</p> <p>* – статистически значимая ассоциация была определена как скорректированный коэффициент ROR > 1 с порогом α 0,001, а число случаев составляло не менее 10.</p>		

Антипсихотики

Антипсихотики – это класс ЛС, используемых для контроля симптомов у пациентов с психотическими расстройствами, такими как шизофрения и бредовые расстройства. Ключевым фармакологическим свойством всех антипсихотиков является их способность блокировать дофаминовые D2-рецепторы. Данная особенность этих препаратов является определяющим фактором в развитии синдрома беспокойных ног у восприимчивых людей [2]. Большинство доказательств наличия синдрома беспокойных ног, индуцированного антипсихотиками, представлены в форме публикаций клинических случаев [2].

Атипичные антипсихотики. S. Aggarwal и соавт. [36] описали 3 случая появления потребности в движении в покое в вечернее время при приеме *оланзапина* при лечении шизофрении. После того, как оланзапин был отменен, рецидива синдрома беспокойных ног не возникло. Авторы пришли к выводу, что риск развития синдрома беспокойных ног может возрасти при одновременном приеме антипсихотических ЛС и антидепрессантов [36]. Похожие результаты опубликованы S. Kang и соавт. [37], которые описали 5 клинических случаев развития синдрома беспокойных ног на фоне приема оланзапина, у пациентов, госпитализированных в психиатрическое отделение. Однако у одного пациента синдром беспокойных ног был диагностирован еще до начала терапии оланзапином, а у другой пациентки синдром беспокойных ног имелся в анамнезе. Также все пациенты получали множество других препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. M. Zhao и соавт. [38] проанализировали имеющиеся публикации клинических случаев синдрома беспокойных ног на фоне приема оланзапина и пришли к выводу, что симптомы синдрома беспокойных ног усиливались при увеличении дозы оланзапина. Также опубликованы несколько клинических случаев появления симптомов синдрома беспокойных ног при лечении оланзапином параноидной формы шизофрении и биполярного расстройства [39, 40]. В каждом из них снижение дозы препарата привело к небольшому облегчению клинических проявлений синдрома беспокойных ног. В дальнейшем была произведена замена препарата, симптомы регрессировали.

H. Duggal и соавт. [41] описали возникновение симптомов синдрома беспокойных ног при повышении дозы *клозапина* до 50 мг/сут. Клозапин был заменен на оланзапин без рецидива синдрома беспокойных ног. Аналогичный клинический случай был опубликован S. Chathanchirayil [42]. Также представляют интерес собой публикации D. Raveendranathan и соавт. [43] и A. John и соавт. [44]. В обоих описанных клинических случаях симптомы синдрома беспокойных ног появились после того, как доза клозапина была увеличена до 300 мг/сут. В первом случае симптомы синдрома беспокойных ног разрешились после замены клозапина на арипипразол, а во втором – после замены клозапина на прамипексол [43, 44].

Имеются данные о возникновении синдрома беспокойных ног при применении *кветиапина*. В опубликованном клиническом случае K. Chou и соавт. [45] синдром беспокойных ног развился у пациента после добавления кветиапина к терапии пароксетином и вальпроевой кислотой. После отмены кветиапина все симптомы синдрома беспокойных ног разрешились. N. Pinninti и соавт. [46] наблюдали уменьшение выраженности синдрома беспокойных ног после уменьшения дозы кветиапина.

Наибольший интерес представляет собой серия клинических случаев, представленная H. Rittmannsberger и соавт. [47]. Большинство пациентов страдали аффективными расстройствами и получали антидепрессанты. Всем пациентам кветиапин был назначен перед сном в дозах от 25 до 600 мг. Появление и усиление симптомов синдрома беспокой-

ных ног зависело от дозы ЛС: клинические симптомы ухудшались с увеличением дозы и впоследствии уменьшались с уменьшением дозы. Среди 7 пациентов у двоих добавление кветиапина к терапии антидепрессантами вызвало рецидив синдрома беспокойных ног. Авторы пришли к выводу, что синдром беспокойных ног развивался вследствие лекарственного взаимодействия между кветиапином и получаемыми пациентами антидепрессантами.

Описаны единичные клинические случаи возникновения ЛИ синдрома беспокойных ног на фоне применения *арипипразола* [48], *рисперидона* [49], *азенапина* [50] и *луразидона* [51].

Антипсихотики первого поколения. J. Horiguchi и соавт. [52] опубликовали клинический случай развития ЛИ синдрома беспокойных ног у пациента, получавшего *галоперидол* в дозе 3 мг/сут для лечения шизофрении. После замены препарата на клоназепам, симптоматика синдрома беспокойных ног регрессировала.

Противоэпилептические препараты

Среди **противоэпилептических ЛС** чаще сообщалось о возникновении синдрома беспокойных ног при приеме *зонисамида* и *топирамата* [53, 54].

Взаимосвязь синдрома беспокойных ног и применения зонисамида была впервые описана J. Chen и соавт. [53] у 27-летней женщины с эпилепсией. Доза зонисамида была увеличена до 200 мг 2 раза в сутки из-за частых приступов, после чего женщина начала испытывать дискомфорт в ногах. После снижения дозы симптоматика синдрома беспокойных ног уменьшилась. Интересный случай представляет собой клиническое наблюдение P. Velasco и соавт. [55] по лечению зонисамидом хронической мигрени. После увеличения дозы данного препарата пациентка чувствовала неприятные ощущения и позывы к движению ног по вечерам. Прием зонисамида был приостановлен и симптомы синдрома беспокойных ног разрешились.

P. E. Vergmejo [56] описал топирамат-индуцированный синдром беспокойных ног у 2 молодых женщин с хронической мигренью без каких-либо сопутствующих заболеваний. Обе пациентки вскоре после начала приема топирамата стали испытывать неприятные ощущения в ногах и желание ими двигать. После отмены топирамата симптомы синдрома беспокойных ног регрессировали. A. Romigi и соавт. [54] описали ЛИ синдром беспокойных ног у 2 пациентов с эпилепсией. В первом случае топирамат был заменен карбамазепином. Впоследствии симптомы синдрома беспокойных ног у пациентки регрессировали. Во втором случае из-за эффективности топирамата в качестве противоэпилептической терапии пациентке был назначен каберголин и ее состояние улучшилось.

Нормотимические средства

Имеются данные о возникновении симптомов синдрома беспокойных ног у пациентов, получающих **соли лития** в качестве основной терапии при маниакальной фазе биполярного расстройства. После прекращения употребления данных препаратов симптомы полностью регрессировали [57]. Авторы другой работы описывали проявления синдрома беспокойных ног при увеличении суточной дозы лития до 1000 мг; снижение дозы привело к исчезновению симптоматики синдрома беспокойных ног [58].

Другие лекарственные средства

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. В единичной публикации описано развитие синдрома беспокойных ног на фоне применения *циметидина* [59].

H₁-антигистаминные средства. В литературе имеются сообщения, о связи между появлением симптомов синдрома беспокойных ног с применением **антигистаминных препаратов первого поколения**, особенно тех, которые оказывают центральное действие (седативное действие) [23, 67–69]. Сообщения о возникновении синдрома беспокойных ног на фоне применения **антигистаминных препаратов второго поколения** редки. Так, Н. Nishioka и соавт. [66] описали клинический случай пациентки 30 лет, страдающей сезонным аллергическим ринитом, по поводу которого она принимала *фексофенадин*/псевдоэфедрин 60 мг/120 мг 2 раза в сутки в течение 4 месяцев и на фоне этого лечения у нее развились и персистировали симптомы синдрома беспокойных ног. Спустя 4 месяца в связи с окончанием курса лечения сезонного аллергического ринита эти препараты были отменены, сразу после отмены данных ЛС симптомы синдрома беспокойных ног начали регрессировать и полностью исчезли в течение недели. В дальнейшем в течение нескольких лет пациентка воздерживалась от применения фексофенадина/псевдоэфедрина; симптомы синдрома беспокойных ног не рецидивировали.

Антигистаминные препараты второго поколения менее липофильны и являются хорошими субстратами для Р-гликопротеина, и поэтому почти не проникают в ЦНС. При использовании в терапевтических дозах они занимают 10–30% рецепторов H₁ в головном мозге. Если антигистаминный препарат занимает менее 20% H₁-рецепторов в головном мозге, его рассматривают как неседативный в самых высоких рекомендуемых дозах [65]. Фексофенадин является широко используемым антигистаминным препаратом второго поколения и классифицируется как неседативный [65].

В регистровом исследовании по типу «случай – контроль» (национальный регистр США) у пациентов на диализе (в целом n=16 165; контрольная группа, сопоставимая по возрасту, полу и расе – n=12 931) была выявлена статистически значимая взаимосвязь между приемом антигистаминных препаратов и наличием диагноза синдрома беспокойных ног [68].

Тироксин. Опубликован клинический случай возникновения синдрома беспокойных ног на фоне приема L-тироксина [60].

Противопаркинсонические средства. Из противопаркинсонических средств в доступной литературе имеется публикация одного клинического случая развития тяжелых симптомов синдрома беспокойных ног у пациента с синдромом периодических движений конечностей во сне через несколько месяцев после начала лечения *перилидом* и *леводопой* [64]. Дневные симптомы синдрома беспокойных ног исчезли после отмены препаратов.

Средства для неингаляционного наркоза. Описан клинический случай синдрома беспокойных ног при использовании *оксибутирата натрия* в качестве наркозного средства [61].

Опиоидные анальгетики. В литературе имеются публикации 2 случаев возникновения синдрома беспокойных ног при приеме *трамадола* [62, 63]. В одной из работ частота возникновения синдрома беспокойных ног статистически значимо линейно коррелировала с дозой трамадола [62].

Метоклопрамид – противорвотный препарат, антагонист дофаминовых (D₂) рецепторов, который оказывает воздействие на ЦНС. Описан клинический случай остро развившегося синдрома беспокойных ног у пациента, находящегося в реанимационном отделении, после однократного в/в введения метоклопрамида [17]. Предрасполагающим

фактором к развитию синдрома беспокойных ног у данного пациента послужило ранее существовавшее нарушение обмена железа (низкий уровень ферритина). Данные о взаимосвязи применения метоклопрамида с повышенным риском развития синдрома беспокойных ног при его длительном применении противоречивы. В одном исследовании было показано, что постоянный прием метоклопрамида был статистически значимо ассоциирован с риском возникновения синдрома беспокойных ног [18], в то время как в другом исследовании подобной взаимосвязи обнаружено не было [19].

В цитируемом выше регистровом исследовании у пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе, была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между приемом **противорвотных средств – центральных антагонистов дофаминовых рецепторов** и наличием диагноза синдрома беспокойных ног [68].

Интерферон альфа. В литературе описан клинический случай, когда у пациента появились симптомы синдрома беспокойных ног по время курса лечения интерфероном альфа при хроническом гепатите С. Симптомы начались во время терапии интерфероном альфа, исчезли после его отмены и возобновились при повторном приеме. Таким образом, по мнению авторов, синдром беспокойных ног может быть НР данного ЛС [72]. Патологические механизмы развития синдрома беспокойных ног, ассоциированного с применением интерферона альфа, нуждаются в изучении. Авторы данной публикации [72] предполагают, что в развитии интерферон-индуцированного синдрома беспокойных ног могут играть роль несколько потенциальных механизмов. Так, хотя патологические механизмы синдрома беспокойных ног окончательно не установлены, с большой долей вероятности, в его развитии играет роль дефицит дофаминергической активности. Интерферон альфа может непосредственно ингибировать дофаминергическую активность: Н. Shuto и соавт. [109] в экспериментальном исследовании обнаружили, что многократные внутривенные инъекции интерферона, проводимые в течение длительного времени, статистически значимо снижают уровень дофамина в головном мозге мышей. Кроме того, известна взаимосвязь между применением опиоидных препаратов и синдромом беспокойных ног. Интерферон альфа может оказывать прямое воздействие на опиатные системы головного мозга; однако эти взаимодействия сложны, и зависят от типа рецептора и области головного мозга [110, 111]. Поскольку дофаминергическая нейротрансмиссия в базальных ганглиях также может модулироваться опиатными рецепторами, интерферон альфа может индуцировать синдром беспокойных ног путем прямого или косвенного воздействия на дофаминергические и опиатные рецепторы [72]. Наконец, интерферон альфа может повышать уровень аутоантител [72]. Хотя проявления повышенного уровня аутоантител на фоне его применения часто носят субклинический характер, тем не менее не является редкостью возникновение аутоиммунного тиреоидита, также сообщалось о развитии на фоне лечения интерфероном альфа СД 1 типа [112, 113]. Таким образом, авторы предположили, что появление обратимого синдрома беспокойных ног могло быть ассоциировано с выработкой аутоантител против различных эпитопов базальных ганглиев [72].

Клиндамицин. В литературе имеется описание клинического случая развития синдрома беспокойных ног у 38-летней женщины, которая получала лечение клиндамицином (**линкозамиды**), 300 мг/сут, по поводу акне. Симптомы синдрома беспокойных ног появились на 3 день после старта терапии клиндамицином, препарат был отменен и уже в течение первых суток после отмены наблюдался значительный регресс симптомов [71]. Симптомы синдрома беспокойных ног полностью исчезли в течение следующих трех дней. Патологические механизмы развития синдрома беспокойных ног, ассоциированного с применением клиндамицина, пока остаются неясными [71].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Полуэктов М.Г.* Нарушения сна в практике невролога / М.Г. Полуэктов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012;4(4):18–24.
2. *Patatanian E.* Drug-Induced Restless Legs Syndrome / E. Patatanian, M.K. Claborn // AnnPharmacother. – 2018;52(7):662–72.
3. *Milligan S.A.* Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management / S.A. Milligan, A.L. Chesson // Drugs Agin. – 2002;19(10):741–51.
4. *Earley C.J.* Clinical practice: restless legs syndrome / C.J. Earley // N Engl J Med. – 2003;348(21):2103–9.
5. *Ryan M.* Restless legs syndrome / M. Ryan, J.T. Slevin // Am J Health Syst Pharm. – 2006;63(17):1599–612.
6. *Бузунов Р.В.* Синдром беспокойных ног. / Под редакцией профессора В.И. Шмырева. Учебное пособие для врачей // Р.В. Бузунов, Е.В. Царева – Москва: ФГБУ «Клинический санаторий «Барвиха», 2011. – 32 с. URL: http://www.sleepnet.ru/wordpress/wp-content/uploads/2013/11/SBN_web_version.pdf (дата обращения: 24.12.2022).
7. *Leschziner G.* Restless legs syndrome / G. Leschziner, P. Gringras // BMJ. – 2012;344:e3056.
8. *Артемьев Д.В.* Restless legs syndrome / Д.В. Артемьев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009;1(2):23–8.
9. *Парфенов В.А.* Нервные болезни. Частная неврология и нейрохирургия / В.А. Парфенов, Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин // М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 280 с.
10. *Обухова А.В.* Синдром беспокойных ног / А.В. Обухова // РМЖ. – 2001;вып «Болезнь Паркинсона»:16–9.
11. *Trenkwalder C.* The restless legs syndrome / C. Trenkwalder, W. Paulus, A.S. Walters // Lancet Neurol. – 2005;4(8):465–75.
12. *Вейн А.М., Левин Я.И.* Нарушения сна и бодрствования. Том II / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р Штульмана – М., 2003. – 422–4 сс.
13. *Tisdale J.E.* Drug-induced diseases: prevention, detection, and management / J.E. Tisdale, D.A. Miller. – 3rd ed. – Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. – 1399 p.
14. *Jain K.K.* Drug-induced Neurological Disorders / K.K. Jain // Fourth Edition. Springer Nature Switzerland AG, 2021. – 604 p.
15. *Остроумова Т.М.* Лекарственно-индуцированный синдром беспокойных ног / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, Ю.А. Филиппова, В.А. Парфенов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020;120(4):129–35.
16. *Левин О.С.* Синдром беспокойных ног. Экстрапирамидные расстройства / Под ред. В.Н. Штока. – М., 2002. – 425–34 сс.
17. *Sieminski M.* Acute drug-induced symptoms of restless legs syndrome in an emergency department / M. Sieminski, L. Zemojtel // J Clin Sleep Med. – 2019;15(5):779–80.
18. *Ostojic P.* Restless legs syndrome in patients with systemic sclerosis / P. Ostojic, T. Jovic, B. Stojic // Prevalence and possible causes Z Rheumatol. – 2013;72(6):590–3.
19. *Winkelmann J.* Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients / J. Winkelmann, J. Schadrack, T.C. Wetter [et al.] // Sleep Med. – 2001;2(1):57–61.
20. *Mackie S.* Restless legs syndrome and psychiatric disorders / S. Mackie, J.W. Winkelmann // Sleep Medicine Clinics. – 2015;10(3):351–7.
21. *Allen R.P.* Contraversies and challenges in defining etiology and pathophysiology of restless legs syndrome / R.P. Allen // The American Journal of Medicine. – 2007;120(1 Suppl 1):S13–S21.
22. *Обухова А.В.* Синдром беспокойных ног / А.В. Обухова, Д.В. Артемьев // Consilium medicum. – 2010;12(9):72–7.
23. *Hoque R.* Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis / R. Hoque, A.L. Jr. Chesson // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2010;6(1):79–83.
24. *Walinder J.* Mirtazapine naturalistic depression study (in Sweden) e MINDS(S): clinical efficacy and safety / J. Walinder, J. Prochazka, A. Oden [et al.]. // Hum Psychopharmacol. – 2006;21(3):151–8.

25. *Freyenhagen R.* The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression / R. Freyenhagen, U. Muth-Selbach, P. Lipfert [et al.] // *Current Medical Research and Opinion.* – 2006;22(2):257–64.
26. *Chang C.C.* Does domperidone potentiate mirtazapine-associated restless legs syndrome? / C.C. Chang, I.S. Shiah, H.A. Chang, W.C. Mao // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* – 2006;30(2):316–8.
27. *Pae C.U.* Re-administration of mirtazapine could overcome previous mirtazapine-associated restless legs syndrome? / C.U. Pae, T.S. Kim, J.J. Kim [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* – 2004;58(6):669–70.
28. *Prospero-Garcia K.A.* Fluoxetine-mirtazapine interaction may induce restless legs syndrome: report of 3 cases from a clinical trial / K.A. Prospero-Garcia, A. Torres-Ruiz, J. Ramirez-Bermudez [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2006;67(11):1820.
29. *Perroud N.* Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency? / N. Perroud, C. Lazignac, B. Baleyrier // *General Hospital Psychiatry.* – 2007;29(1):72–4.
30. *Hargrave R.* Restless leg syndrome exacerbated by sertraline / R. Hargrave, D.J. Beckley // *Psychosomatics.* – 1998;39(2):177–8.
31. *Sanz-Fuentenebro F.J.* Restless legs syndrome and paroxetine / F.J. Sanz-Fuentenebro, A. Huidobro, A. Tejedas-Rivas // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 1996;94(6):482–4.
32. *Ozturk O.* Oxcarbazepine treatment for paroxetine-induced restless leg syndrome / O. Ozturk, D. Eraslan, E. Kumral // *General Hospital Psychiatry.* – 2006;28(3):264–5.
33. *Page R.L.* Restless legs syndrome induced by escitalopram: case report and review of the literature / R.L. Page, J.M. Ruscini, J.L. Bainbridge, A.A. Brieke // *Pharmacotherapy.* – 2008;28(2):271–80.
34. *Bakshi R.* Fluoxetine and restless legs syndrome / R. Bakshi // *Journal of the Neurological Sciences.* – 1996;142(1–2):151–2.
35. *Nikolaou K.N.* Restless legs syndrome associated with the combined use of duloxetine plus paroxetine / K.N. Nikolaou, I. Michopoulos, A. Douzenis [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2015;35(3):345–6.
36. *Aggarwal S.* Restless leg syndrome associated with olanzapine: a case series / S. Aggarwal, S. Dodd, M. Berk // *Current Drug Safety.* – 2010;5(2):129–31.
37. *Kang S.G.* Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep probably associated with olanzapine / S.G. Kang, H.J. Lee, L. Kim // *Journal of Psychopharmacology.* – 2009;23(5):597–601.
38. *Zhao M.* Olanzapine-induced restless legs syndrome / M. Zhao, T. Geng, L. Qiao [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2014;21(9):1622–5.
39. *Khalid I.* Refractory restless legs syndrome likely caused by olanzapine / I. Khalid, L. Rana, T.J. Khaïd, T. Roehrs // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* – 2009;5(1):68–9.
40. *Basu A.* Olanzapine-induced restless leg syndrome: a case report and review of literature / A. Basu, S. Kundu, H. Khurana // *Indian Journal of Pharmacology.* – 2014;46(4):450–2.
41. *Duggal H.S.* Clozapine-associated restless legs syndrome / H.S. Duggal, D.N. Mendhekar // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2007;27(1):89–90.
42. *Chathanchirayil S.J.* Restless legs syndrome probably due to clozapine / S.J. Chathanchirayil // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* – 2011;45(11):1005–6.
43. *Raveendranathan D.* Clozapine-induced restless legs syndrome treated with aripiprazole / D. Raveendranathan, L. Shiva, G. Venkatasubramanian [et al.] // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* – 2013;25(2):E62–3.
44. *John A.P.* Successful treatment of clozapine-associated restless leg syndrome with pramipexole / A.P. John, S. Adriana, J.A. La'Brooy, D. Piepiorka-Sokolowska // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2014;34(6):764–6.
45. *Chou K.J.* Restless legs syndrome following the combined use of quetiapine and paroxetine / K.J. Chou, P.Y. Chen, M.C. Huang // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* – 2010;34(6):1139–40.
46. *Pinninti N.R.* Periodic restless legs syndrome associated with quetiapine use / N.R. Pinninti, R. Mago, J. Townsend, K. Doghramji // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2005;25(6):617–8.
47. *Rittmannsberger H.* Restless legs syndrome induced by quetiapine: report of seven cases and review of the literature / H. Rittmannsberger, R. Werl // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* – 2013;16(6):1427–31.
48. *Bolanos-Vergaray J.* Restless legs syndrome due to aripiprazole / J. Bolanos-Vergaray, J.C. Obaya, R. Gonzalez [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology.* – 2011;67(5):539–40.

49. *Wetter R.C.* Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment / R.C. Wetter, J. Brunner, T. Bronisch // *Pharmacopsychiatry*. – 2002;35(3):109–11.
50. *McCall W.V.* Asenapine-induced restless legs syndrome: differentiation from akathisia / W.V. McCall, M.A. Riley, C. Hodges [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2014;10(12):1341–2.
51. *Ghori A.K.* A case of emergent restless legs syndrome with lurasidone therapy / A.K. Ghori, M. Sajatovic, R.R. Tampi // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2016;36(3):293–4.
52. *Horiguchi J.* Nocturnal eating/drinking syndrome and neuroleptic-induced restless legs syndrome / J. Horiguchi, H. Yamashita, S. Mizuno [et al.] // *Int Clin Psychopharm*. – 1999;14(1):33–6.
53. *Chen J.T.* Zonisamide-induced restless legs syndrome: clinical/scientific notes / J.T. Chen, P.A. Garcia, B.K. Alldredge // *Neurology*. – 2003;60(1):147.
54. *Romigi A.* Topiramate-induced restless legs syndrome / A. Romigi, F. Izzi, F. Placidi [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2007;254(8):1120–1.
55. *Velasco P.E.* Restless legs syndrome induced by zonisamide / P.E. Velasco, J.A. Goiburur, R.S. Pinel // *Movement Disorders*. – 2007;22(10):1517–8.
56. *Bermejo P.E.* Restless legs syndrome induced by topiramate: two more cases / P.E. Bermejo // *Journal of Neurology*. – 2009;256(4):662–3.
57. *Heiman E.M.* Lithium-aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome / E.M. Heiman, M. Christie // *American Journal of Psychiatry*. – 1986;143(9):1191–2.
58. *Terao T.* Restless legs syndrome induced by lithium / T. Terao, M. Terao, R. Yoshimura, K. Abe // *Biological Psychiatry*. – 1991;30(11):1167–70.
59. *O'Sullivan R.L.* H2 antagonists, restless leg syndrome, and movement disorders / R.L. O'Sullivan, D.B. Greenberg // *Psychosomatics*. – 1993;34(6):530–2.
60. *Tan E.K.* An urge to move with L-thyroxine: clinical, biochemical, and polysomnographic correlation / E.K. Tan, S.C. Ho, L. Koh, R. Pavanni // *Movement Disorders*. – 2004;19(11):1365–7.
61. *Abril B.* Restless legs syndrome in narcolepsy: a side effect of sodium oxybate? / B. Abril, B. Carlander, J. Touchon, Y. Dauvilliers // *Sleep medicine*. – 2007;8(2):181–3.
62. *Earley C.J.* Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol / C.J. Earley, R.P. Allen // *Sleep medicine*. – 2006;7(7):592–3.
63. *Vetrugno R.* Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment / R. Vetrugno, C. La Morgia, R. D'Angelo [et al.] // *Movement disorders*. – 2007;22(3):424–7.
64. *Santamaria J.* Development of restless legs syndrome after dopaminergic treatment in a patient with periodic leg movements in sleep / J. Santamaria, A. Iranzo, E. Tolosa // *Sleep Med*. – 2003;4(2):153–5.
65. *Yanai K.* The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies / K. Yanai, M. Tashiro // *Pharmacol Ther*. – 2007;113(1):1–15.
66. *Nishioka H.* Restless legs syndrome induced by fexofenadine/pseudoephedrine / H. Nishioka, Y. Kanzawa // *J Gen Fam Med*. – 2020;21(6):256–7.
67. *Walters A.S.* Clinical presentation and neuropharmacology of restless legs syndrome / A.S. Walters, W. Hening // *Clin Neuropharmacol*. – 1987;10(3):225–37.
68. *Blivise D.L.* Medications associated with restless legs syndrome: a case-control study in the US Renal Data System (USRDS) / D.L. Blivise, R.H. Zhang, N.G. Kutner // *Sleep Med*. – 2014;15(10):1241–5.
69. *Allen R.P.* Anti-histamines and benzodiazepines exacerbate daytime restless legs syndrome symptoms / R.P. Allen, S. Lesage, C.J. Earley // *Sleep*. – 2005;28(Suppl.):A279.
70. *Abdul Karim M.* Suspected Agomelatine-induced restless legs syndrome: a case report / M. Abdul Karim, N. Al-Baz, S. Ouanes [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2021;21(1):180.
71. *Lo Coco D.* Clindamycin-induced restless legs syndrome / D. Lo Coco, E. Cannizzaro // *Sleep Med*. – 2008;9(8):920–1.
72. *LaRoche J.S.* Restless legs syndrome due to interferon- α / J.S. LaRoche, B.I. Karp // *Mov Disord*. – 2004;19(6):730–1.
73. *Revet A.* Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database / A. Revet, F. Montastruc, A. Roussin [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2020;20(1):308.
74. *Sun E.R.* Iron and the restless legs syndrome / E.R. Sun, C.A. Chen, G. Ho G. [et al.] // *Sleep*. – 1998;21(4):371–7.

75. *Trenkwalder C.* Treatment of Restless Legs Syndrome: An Evidence-Based Review and Implications for Clinical Practice / C. Trenkwalder, W.A. Henning, P. Montagna [et al.] // *Movement Disorders*. – 2008;23(16):2267–302.
76. *Bhidayasiri R.* Restless legs syndrome // In: J.H. Friedman (editor) *Medication-Induced Movement Disorders*. – Cambridge University Press, 2015. – PP. 91–103.
77. *Becker P.M.* Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases / P.M. Becker, A.O. Jamieson, W.D. Brown // *Sleep*. – 1993;16(8):713–6.
78. *Trotti L.M.* Iron for the treatment of restless legs syndrome / L.M. Trotti, L.A. Becker // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019;1(1):CD007834.
79. *Scholz H.* Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome / H. Scholz, C. Trenkwalder, R. Kohnen [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011;3:CD006009.
80. *de Oliveira C.O.* Opioids for restless legs syndrome / C.O. de Oliveira, L.B.C. Carvalho, C. Karla [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016;6:CD006941.
81. *Ondo W.* Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates / W. Ondo, J. Jankovic // *Neurology*. – 1996;47(6):1435–41.
82. *Allen P.R.* Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact: REST general population study / P.R. Allen, A.S. Walters, J. Montplaisir // *Arch Intern Med*. – 2005;165(11):1286–92.
83. *Ohayo M.M.* Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population / M.M. Ohayon, T. Roth // *J Psychosom Res*. – 2002;53(1):547–54.
84. *Hornyak M.* Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly / M. Hornyak, C. Trenkwalder // *J Psychosom Res*. – 2004;56(5):543–8.
85. *Bayard M.* Restless Legs Syndrome / M. Bayard, T. Avonda, J. Wadzinski // *Am Fam Physician*. – 2008;78(2):235–40.
86. *Montplaisir J.* Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria / J. Montplaisir, S. Boucher, G. Poirier [et al.] // *Mov Disord*. – 1997;12(1):61–5.
87. *Allen R.* Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology / R. Allen, D. Picchetti, W.A. Hening [et al.] // *Sleep Med*. – 2003;4(2):101–19.
88. *Yilmaz K.* Prevalence and correlates of restless legs syndrome in adolescents / K. Yilmaz, A. Kilincaslan, N. Aydin [et al.] // *Dev Med Child Neurol*. – 2011;53(1):40–7.
89. *Allen R.P.* International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance / R.P. Allen, D.L. Picchetti, D. Garcia-Borreguero [et al.] // *Sleep Med*. – 2014;15(8):860–73.
90. *Garcia-Borreguero D.* Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care / D. Garcia-Borreguero, P. Stillman, H. Benes [et al.] // *BMC Neurology*. – 2011;11:28.
91. Management of restless legs syndrome in primary care – URL: http://www.eguidelines.co.uk/eguidelinesmain/guidelines/summaries/central_nervous_system/rlsuk_restless_legs.php. (дата обращения: 30.12.2022).
92. *Сычев Д.А., Остроумова О.Д.* Лекарственно-индуцированные заболевания. Том I: Монография / Под общ. ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой; ред. раздела А.П. Переверзев. – М.: Прометей, 2022. – 540 с.
93. *Сычев Д.А.* Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор / Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев [и др.] // *Фарматека*. – 2020;27(6):113–26.
94. *Naranjo C.A.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. – 1981;30(2):239–45.
95. *American Sleep Disorders Association.* The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual // Rochester, Minn.: American Sleep Disorders Association, 1997. – 401 p.
96. *American Academy of Sleep Medicine.* Restless legs syndrome / International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. – 2nd ed. – American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005. – PP.178–81.
97. *Walters A.S.* Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome / A.C. Walters, C. LeBrocq, A. Dhar [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2003;4(2):121–32.

98. *Tan E.K.* Restless legs symptoms in thyroid disorders / E.K. Tan, S.C. Ho, P. Eng [et al.] // *Parinsonism Relat Disord.* – 2004;10(3):149–51.
99. *Winkelman J.W.* Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / J.W. Winkelman, M.J. Armstrong, R.P. Allen [et al.] // *Neurology.* – 2016;87(24):2585–93.
100. *Aukerman M.M.* Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial / M.M. Aukerman, D. Aukerman, M. Bayard [et al.] // *Journal of the American Board of Family Medicine.* – 2006;19(5):487–93.
101. *Silber M.H.* Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome / M.H. Silber, P.M. Becker, C. Earley // *Mayo Clinic Proceedings.* – 2013;88(9):977.
102. *Garcia-Borreguero D.* 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 / D. Garcia-Borreguero, M.H. Silber, J.W. Winkelman [et al.] // *Sleep Med.* – 2016;21:1–11.
103. *Любимов А.В.* Актуальность синдрома беспокойных ног в повседневной практике невролога / А.В. Любимов, Ж.Ю. Чефранова // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* – 2012;4(17):273–9.
104. *Perez-Lloret S.* Drugs associated with restless legs syndrome: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database / S. Perez-Lloret, M.V. Rey, E. Bondon-Guitton [et al.] // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012;32(6):824–7.
105. *Baughman K.R.* Gender differences in the association between antidepressant use and restless legs syndrome / K.R. Baughman, C.C. Bourguet, S.K. Ober // *Mov Disord.* – 2009;24(7):1054–9.
106. *Rottach K.G.* Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants / K.G. Rottach, B.M. Schaner, M.H. Kirch [et al.] // *J Psychiatr Res.* – 2009;43(1):70–5.
107. *Kim S.W.* Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome / S.W. Kim, I.S. Shin, J.M. Kim [et al.] // *Hum Psychopharmacol.* – 2008;23(7):615–20.
108. *Dimmitt S.B.* Selective serotonin receptor uptake inhibitors can reduce restless legs symptoms / S.B. Dimmitt, G.J. Riley // *Arch Intern Med.* – 2000;60(5):712.
109. *Shuto H.* Repeated interferon- α administration inhibits dopaminergic neural activity in the mouse brain / H. Shuto, Y. Kataoka, T. Horikawa [et al.] // *Brain Res.* – 1997;747(2):348–51.
110. *Dafny N.* Is interferon- α a neuromodulator? / N. Dafny // *Brain Res Brain Res Rev.* – 1998;26(1):1–15.
111. *Ho B.T.* The opioid mechanism of interferon- α action / B.T. Ho, J.G. Lu, Y.Y. Huo [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 1994;5(1):90–4.
112. *Prummel M.F.* Interferon- α and autoimmune thyroid disease / M.F. Prummel, P. Laurberg // *Thyroid.* – 2003;13(6):547–51.
113. *Fabris P.* Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy / P. Fabris, A. Floreani, G. Tositti [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2003;18(6):549–58.