

НАРУШЕНИЯ ИМПУЛЬСНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Н.В. Федорова, А.В. Никитина

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

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

Цель исследования — описать клинические случаи развития импульсивно-компульсивных расстройств (ИКР) при болезни Паркинсона (БП).

1-й клинический случай. Больной Н., 75 лет, страдает в течение 15 лет БП, акинетико-ригидной формой заболевания со степенью тяжести 4 по шкале Хён-Яра. С 2009 г. получает 1 табл. леводопы/карбидопы (250/25 мг) 5 раз в сут, прамипексол — 1 табл. 3,5 мг/сут, амантадина сульфат — 1 табл. 100 мг 5 раз в сут. На фоне приема противопаркинсонических лекарств у больного развились поведенческие расстройства в виде дофаминового дисрегуляторного синдрома в сочетании с пандингом, гиперсексуальностью и шопингоманией, сопровождающиеся зрительными галлюцинациями. Суммарная эквивалентная доза леводопы составила 1600 мг/сут.

2-й клинический случай. Больная Р., 52 лет, страдает смешанной формой БП около 5 лет. Обратилась с жалобами на замедленность движений, дрожание в левой руке, нарушение сна, сниженный фон настроения. В поликлинике был назначен пирибедил в дозе 1 табл. 50 мг 3 раза в день. Несмотря на то, что больная принимала только 1 дофаминергический препарат в терапевтической суточной дозе, у нее развились ИКР в виде гиперсексуальности, компульсивной шопингомании и компульсивного переедания.

Результаты. В 1-м клиническом случае для коррекции поведенческих расстройств больному была уменьшена доза леводопы/карбидопы до 750 мг/сут (3/4 табл. 4 раза в день); добавлены леводопы/бенсеразид (быстродействующие таблетки) по 1 табл. 100 мг утром и леводопы/бенсеразид (гидродинамически сбалансированная система — ГСС) по 1 табл. 100 мг на ночь (суммарная доза леводопы 950 мг/сут). Амантадина сульфат и прамипексол были постепенно отменены; дополнительно назначили атипичный нейролептик клозапин в дозе 6,25 мг на ночь. Через 3 мес отмечалось улучшение состояния, регрессировали зрительные галлюцинации, улучшились отношения в семье, фон настроения стал более стабильным. Больной продолжает петь в караоке, однако это увлечение стало менее навязчивым. Во 2-м клиническом случае для коррекции ИКР пирибедил был заменен на прамипексол пролонгированного действия по 1,5 мг утром. При контрольном осмотре через 3 мес поведенческие расстройства обнаружены не были.

Заключение. В статье описаны 2 клинических случая развития ИКР у больных с БП, способы диагностики и возможности коррекции этих нарушений.

Ключевые слова: импульсивно-компульсивные расстройства, поведенческие расстройства, нарушение импульсного контроля, болезнь Паркинсона, дофаминергические препараты, дофаминовый дисрегуляторный синдром, пандинг, гиперсексуальность, компульсивное переедание, компульсивный шопинг, игромания, леводопы, эквивалентная доза леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-52-56

IMPULSIVE-COMPULSIVE DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE. CLINICAL CASES

N. V. Fedorova, A. V. Nikitina

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, 2/1 Barrikadnaya St.,
Moscow, 125993, Russia

Objective — a description of clinical cases of impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease.

The first clinical case. Patient N., 75 years old, suffering for 15 years from Parkinson's disease, akinetic-rigid form of the disease, stage 4 by Hyun—Yar. Since 2009, he received levodopa/carbidopa 250/25 mg 5 times/day (daily dose of 1250 mg of levodopa); pramipexole 3.5 mg per day (daily dose 3.5 mg), amantadine sulfate 100 mg 5 times/day (daily dose 500 mg). While taking antiparkinsonian drugs the patient developed behavioral disorders such as dopamine dysregulatory syndrome combined with punning, hypersexuality and compulsive shopping accompanied by visual hallucinations. The total equivalent dose of levodopa was 1600 mg per day.

The second clinical case. Patient R., 52 years old, suffers from Parkinson's disease about 5 years, a mixed form. She complained of slowness of movement, tremor in her left hand, sleep disturbances, poor mood. The clinic was appointed piribedil 50 mg 3 times per day. Despite the fact that the patient took only one of dopaminergic drugs in a therapeutic daily dose, she developed impulsive-compulsive disorder as hypersexuality, compulsive shopping and binge eating.

Results. In the first clinical case for correction of behavioral disorders in patients with Parkinson's disease levodopa/carbidopa dose was reduced to 750 mg per day (3/4 Tab. 4 times a day); added to levodopa/benserazide dispersible 100 mg morning and levodopa/benserazide 100 mg before sleep (total dose of levodopa of 950 mg per day). Amantadine sulfate and pramipexole were canceled. It was added to the therapy of atypical neuroleptic clozapine dose 6,25 mg overnight. After 3 months marked improvement, regressed visual hallucinations, improved family relationships, background mood became more stable. The patient continue to sing karaoke, but this hobby has become less intrusive.

In the second clinical event correction impulsive-compulsive disorders piribedil was replaced with pramipexole 1.5 mg prolonged form one time a day. At the control examination after 3 months behavioral disorders completely regressed.

Conclusion. This article describes two clinical cases of impulsive-compulsive disorders in patients with Parkinson's disease, methods of diagnosis and correction capabilities of these disorders.

Key words: impulsive-compulsive disorders, behavioral disorders, Parkinson's disease, dopaminergic drugs, dopamine dysregulation syndrome, punding, hypersexuality, binge eating, compulsive shopping, gambling, levodopa, total equivalent dose of levodopa, dopamine receptor agonists

Введение

Наиболее эффективными в лечении болезни Паркинсона (БП) являются дофаминергические препараты — леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов (АДАР). Однако замещающая дофаминергическая терапия при БП может стать причиной развития поведенческих расстройств (импульсивно-компульсивные нарушения) [1].

Импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) — 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 [2, 3]. ИКР и повторяющиеся бесцельные действия у пациентов при БП привлекают повышенное внимание исследователей в течение последних 10 лет [4].

Среди ИКР выделяют следующие расстройства поведения: игроманию, гиперсексуальность, компульсивное переедание, шопинг, пандинг и дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС) [5–9]. Пациенты испытывают внутреннее напряжение и возбуждение перед началом развития ИКР, получают удовольствие и удовлетворение или испытывают облегчение в процессе и по окончании развившегося нарушения поведения. Больные способны испытывать чувства сожаления, укоризны по отношению к себе, вины из-за нарушений своего поведения [10, 11].

Области головного мозга, отвечающие за получение удовольствия, в значительной степени контролируются нейротрансмиттером дофамином. Изменение уровня дофамина в головном мозге в течение БП и терапия антипаркинсоническими препаратами могут способствовать нарушению функций центра вознаграждения головного мозга [12].

Депрессия, раздражительность и нарушение импульсного контроля часто связаны между собой. Маниакальные состояния, расстройство настроения, чрезмерное влечение к приятным стимулам часто развиваются при прогрессивном увеличении дозы дофаминергических препаратов [6, 13].

В целом, по данным различных авторов, распространенность ИКР колеблется от 7,7 до 35,9 %, в большинстве исследований ИКР у больных с БП выявлялись в 6–14 % случаев.

Мужской пол, наличие импульсивных черт характера, депрессия, анамнез, отягощенный употреблением наркотиков и алкоголя, а также определенные факторы, связанные с самим заболеванием (ранний дебют, большая продолжительность заболевания, раннее развитие дофаминовых дискинезий), высокая доза замещающей дофаминергической терапии являются факторами риска развития поведенческих нарушений при БП.

С целью выявления импульсивно-компульсивных нарушений у пациентов с БП необходимо использовать специальные шкалы: Миннесотский опросник для выявления импульсивных расстройств (Minnesota impulsive disorders interview, MIDI) [14] или опросник для выявления ИКР при БП (Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease, QUIP) [13]. Кроме того, эффективны доверительные беседы врача с пациентом, опрос родственников и ухаживающих за больным лиц.

С целью оценки суточной дозы дофаминергических препаратов рекомендуется определять эквивалентную дозу леводопы, которая высчитывается по формуле (LEED): 100 мг леводопы = 130 мг с контролируемым высвобождением леводопы = 70 мг леводопы + ингибитор катехол-О-метилтрансферазы = 1 мг прамипексола = 5 мг ропинирола = 50 мг пирибедила [15, 16].

Во время клинических наблюдений, описанных в статье, проводились консультации с психиатром, проф., д.м.н., зав. каф. психотерапии и сексологии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) В.В. Макаровым.

1-е клиническое наблюдение

Пациент Н., 75 лет, обратился на кафедру неврологии РМАПО и в Центр экстрапирамидных заболеваний с жалобами на замедленность движений, общую скован-

ность, нарушения ходьбы, затруднения при поворотах в постели, падения, а также сниженное настроение. По профессии — преподаватель консерватории, в настоящее время — пенсионер. Пациент скрывает злоупотребление алкоголем.

Страдает БП около 15 лет, в 2015 г. была диагностирована акинетико-ригидная форма заболевания со степенью тяжести 4 по шкале Хён—Яра. С 2009 г. получает 1 табл. леводопы/карбидопы (250/25 мг) 5 раз в сутки, прамипексол — 1 табл. 3,5 мг/сут, амантадина сульфат — 1 табл. 100 мг 5 раз в сутки.

На фоне приема противопаркинсонических лекарств у больного отмечается приподнятое настроение, эйфория, ускоряется темп речи, появляется избыточная говорливость, наблюдается повышенная двигательная активность, суетливость. Пациент постоянно ждет приема следующей дозы препаратов, имеет огромные запасы лекарств в квартире, иногда принимает препараты в ночное время. В периоды «выключения», когда у пациента ухудшается двигательная активность, он становится раздражительным, агрессивным, скандалит с родственниками, угрожает им, что переедет жить в интернат.

Больной навязчиво увлекается пением, считает это «делом всей своей жизни», поет в любое время суток и в любом месте, покупает в интернет-магазине различные дорогостоящие караоке-диски, рассказывает, фантазируя, что «скоро у него состоится концерт в районном Доме культуры». Кроме того, больного беспокоит сексуальная холодность его жены, на приеме у врача он жаловался, что «она его не хочет, избегает контакта». Две недели назад у пациента появились красочные зрительные галлюцинации; он утверждает, что к нему ежедневно приходит молодая красивая девушка, она лежит с ним в кровати, ласкает его, иногда остается ночевать, не разговаривает, только слушает его песни.

Таким образом, у больного на фоне приема высоких доз дофаминергических препаратов развился ДДС в сочетании с пандингом (навязчивым пением, суетливостью), гиперсексуальностью и шопингоманией (покупкой дисков), сопровождающийся зрительными галлюцинациями. Суммарная эквивалентная доза леводопы составила 1600 мг/сут.

Для коррекции поведенческих расстройств больному была уменьшена доза леводопы/карбидопы до 750 мг/сут (3/4 табл. 4 раза в день); добавлены леводопы/бенсеразид (быстродействующие таблетки) по 1 табл. 100 мг утром и леводопы/бенсеразид (гидродинамически сбалансированная система — ГСС) по 1 табл. 100 мг на ночь (суммарная доза леводопы 950 мг/сут). Амантадина сульфат и прамипексол были постепенно отменены; дополнительно назначили атипичный нейролептик клозапин в дозе 6,25 мг на ночь.

При повторном осмотре больного через 3 мес отмечалось улучшение состояния, регрессировали зрительные галлюцинации в виде молодой девушки, улучшились отношения в семье, фон настроения стал более стабиль-

ным. Больной продолжает петь в караоке, однако это увлечение стало менее навязчивым.

ДДС — чрезмерный, компульсивный прием дофаминергических препаратов [6]. Для диагностики ДДС используются диагностические критерии, сформулированные в 2000 г. G. Giovannoni и соавт. [6].

Пациенты с ДДС при БП требуют назначения значительно большей дозы дофаминергических препаратов, чем это требуется для контроля двигательных расстройств. Навязчивый прием медикаментов приводит к появлению зависимости от них и развитию деструктивных поведенческих проблем [17]. Больные ожидают приема следующей дозы и пытаются обосновать необходимость увеличения частоты приема препаратов, несмотря на удовлетворительную двигательную активность и появление выраженных дискинезий в период «включения»; они многократно увеличивают дозы по собственному желанию и самостоятельно назначают себе лечение [18]. Вмешательства и попытки родственников уменьшить дозы принимаемых препаратов приводят к тайному накоплению медикаментов. На пике действия препаратов отмечаются эйфория, осознание всемогущества, неуязвимости, неуместное веселье с перескакиванием с темы на тему, построение грандиозных планов. Отмена дофаминергических препаратов вызывает чувство уныния, дисфорию, усталость, ангедонию, апатию [19]. Чрезмерный прием дофаминергических препаратов приводит к развитию дискинезий, нарушениям импульсного контроля, гипоманиакальным состояниям и психозам [6].

2-е клиническое наблюдение

Больная Р., 52 лет, страдает смешанной формой БП около 5 лет. Обратилась в Центр экстрапирамидных расстройств с жалобами на замедленность движений, дрожание в левой руке, нарушение сна, сниженный фон настроения. В поликлинике был назначен пирибедил в дозе 1 табл. 50 мг 3 раза в день.

При детальном опросе было выяснено, что у пациентки появилось сильное сексуальное влечение к мужу и другим мужчинам, которое «порой сложно контролировать», появилась склонность к трате больших сумм в магазинах и интернет-магазинах на покупку вещей, чаще всего ненужных или уже приобретенных ранее. Во время беседы пациентка отметила увеличение массы тела, которое связала с сильным желанием есть в ночное время; она часто опустошает холодильник, не может остановиться и контролировать потребление пищи.

Таким образом, несмотря на то, что пациентка принимала только 1 дофаминергический препарат в терапевтической суточной дозе, у нее развились поведенческие нарушения в виде гиперсексуальности, компульсивной шопингомании и компульсивного переедания. Обращает на себя внимание молодой возраст больной, служащий одним из факторов риска развития ИКР.

Для коррекции ИКР пирибедил был заменен на прамипексол пролонгированного действия по 1,5 мг утром.

При контрольном осмотре через 3 мес поведенческие расстройства полностью регрессировали.

Обсуждение

ИКР у больных с БП встречаются в 17 % случаев, их них игромания — в 1 %, компульсивный шопинг — в 4 %, гиперсексуальность — в 5 %, компульсивное переедание — в 6 %, ДДС — в 8 %, пандинг — в 10 % случаев [20]. Более чем у половины больных с БП с поведенческими расстройствами отмечается комбинация сразу нескольких видов ИКР.

Игромания — нецелесообразное, постоянное, неадекватное увлечение азартными играми [9]. Критерии диагностики игромании включены в 4-ю версию Руководства по диагностике и статистике психических расстройств, разработанного в США (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Version IV, DSM-IV) [21]. Гиперсексуальность при БП представлена широким спектром симптомов, начиная от увеличения сексуального влечения и заканчивая парафилиями (извращениями) [8]. V. Voon и соавт. в 2006 г. разработали критерии диагностики гиперсексуальности [22]. Компульсивное переедание, по данным DSM-IV, — неконтролируемое потребление пищи в количествах, превышающих те, чем большинство людей могут съесть за тот же промежуток времени и при тех же обстоятельствах, без рвоты и злоупотребления слабительными препаратами [21]. Компульсивный шопинг проявляется навязчивым, бессмысленным приобретением вещей, не соотношенным с необходимостью и временем, затрачиваемым на покупки. S.L. McElroy и соавт. в 1994 г. предложили критерии диагностики компульсивного шопинга [23]. Пандинг — бесцельные

повторяющиеся действия, совершаемые с предметами (вариант стереотипии). Для диагностики пандинга используют критерии, предложенные А.Н. Evans и соавт. в 2004 г. [18].

Нарушение импульсного контроля при БП чаще развивается у больных с ранним дебютом заболевания, большей продолжительностью заболевания и более длительным приемом дофаминергических препаратов на фоне приема повышенных доз леводопы.

Для профилактики развития ИКР у больных с БП необходимо назначать минимальную эффективную дозу дофаминергических препаратов с проведением скрининговых опросов при осмотре пациента во время каждого визита. Пациентам необходимо разъяснять необходимость соблюдения одинаковых временных интервалов между приемами лекарственных средств (АДАР и леводопы). Больные с БП должны быть проинформированы о возможном развитии поведенческих нарушений и необходимости своевременного обращения к врачу. Монотерапия пациентов с высоким риском поведенческих расстройств препаратами леводопы — лучший выбор лечения. Коррекция дофаминергической терапии у больных с БП, у которых возникают поведенческие расстройства, способствует уменьшению или полному регрессу нарушения импульсного контроля. Пациентам с БП и ранним дебютом заболевания, длительной продолжительностью болезни, импульсивными чертами характера, получающим высокие дозы дофаминергической терапии, должны назначаться минимальные эффективные дозы дофаминергических препаратов. Эти больные должны находиться на диспансерном наблюдении для своевременного выявления поведенческих расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Voon V., Fernagut P.O., Wickens J. et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009;8(12):1140–9.
2. 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(7):969–73.
3. Pontone G., Williams J.R., Bassett S.S., Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2006;67(7):1258–61.
4. Lim S.Y., Evans A.H., Miyasaki J.M. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:85–107.
5. Uitti R.J., Tanner C.M., Rajput A.H. et al. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989;12(5):375–83.
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(4):423–8.
7. Voon V., Hassan K., Zuroski M. et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology* 2006;67(7):1254–7.
8. Ferrara J.M., Stacy M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. *CNS Spectr* 2008;13(8):690–8.
9. Driver-Dunckley E., Samanta J., Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61(3):422–3.
10. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text Revision: DSM-IV-TR. Fourth Edition. Washington: American Psychiatric Publishing, 2000.
11. Park A., Stacy M. Dopamine-induced nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;201. Article ID 485063 doi:10.4061/2011/485063.
12. Wise R.A. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(6):483–94.
13. 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(10):1461–7.
14. 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(3):202–7.
15. 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(11):1332–7.
16. Hobson D.E., Lang A.E., Martin W.R. et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2005;287(4):455–63.
17. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17(4):393–8.
18. 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(4):397–405.
19. Funkiewiez A., Ardouin C., Caputo E. et al. Long term of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):834–9.
- Никитина А.В., Федорова Н.В. Импульсивно-конвульсивный синдром при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(7;2):32–8. [Nikitina A.V., Fyodorova N.V. Impulsively and convulsive syndrome with Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013;113(7;2):32–8. (In Russ.)].
20. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Version IV (DSM–IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
21. Voon V., Fox S.H. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007;64(8):1089–96.
22. McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Pope H.G. Jr. et al. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1994;55(6):242–8.