

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР

Проф. В. А. ГРИБ¹, С. И. ГЕНЫК¹, Л. Д. ЧУДОВСКАЯ²,
доц. М. Ю. КУПНОВИЦКАЯ-САБАДОШ¹

¹ ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»,

² Городская клиническая больница № 1, Ивано-Франковск

Обобщены данные литературы о вариантах классификации, патогенезе эссенциального тремора, его распространенности и клинико-дифференциальных особенностях, а также протоколе лечения. Рассмотрена проблема нейродегенерации у больных с эссенциальным тремором. Проведена его дифференциация с тремором при болезни Паркинсона. Проанализированы данные собственного клинического исследования по оценке эффективности анаприлина и топирамата у пациентов с эссенциальным тремором.

Ключевые слова: тремор, эссенциальный тремор, лечение, топирамат.

Тремор даже для опытного невролога иногда представляет трудную «диагностическую головоломку». Это самая распространенная форма гиперкинеза, которая имеет очень простой «двигательный рисунок». Однако установление этиологического диагноза вызывает у **клинициста** затруднения, поскольку тремор может возникать при поражении нервной системы от коры мозга до периферического нерва.

Согласно консенсусу Международного общества по изучению двигательных расстройств (1998) тремор — это ритмичные, непроизвольные колебательные движения (осцилляции) части тела, которые можно классифицировать **в соответствии с обстоятельствами**, при которых они возникают [1]. Выделяют два его основных типа — физиологический и патологический, которые, в свою очередь, подразделяются на подтипы (рис. 1).

Диагностическую ценность имеют три вида патологического тремора, которые возникают при следующих обстоятельствах: **в покое (тремор покоя)**, на фоне активного статического напряжения мышц при поддержании позы (**постуральный**

тремор), при целенаправленных движениях (**интенционный тремор**).

Тремор может быть составляющей различных неврологических заболеваний (наследственно-дегенеративных, дисметаболических, инфекционных, периферической невропатии), возникать при действии ятрогенных факторов, при объемном процессе мозга, а также при стрессе, усталости, отмене кокаина, алкоголя, действии холодового фактора и др.

Поскольку **в рутинной практике важно обстоятельство**, при котором возникает тремор (в покое, во время противодействия силе тяжести или собственно во время действия), его синдромальную классификацию определяет еще и преобладание того или иного вида: физиологический, эссенциальный, дистонический, паркинсонический, мозжечковый, рубральный, невропатический, медикаментозный, или токсический, психогенный. Распознавание феноменологии тремора является основой для диагностики его специфики, а в дальнейшем **и нозологии с определением лечебной тактики**.

Существуют такие состояния, как ритмический миоклонус (корковый тремор), астериксис, парциальная эпилепсия, поздняя дискинезия, напоминающие своим «двигательным рисунком» тремор, но исходя из дефиниции к нему не принадлежащие.

На сегодня известно два механизма тремора: **центральный и периферический**. Патогенетической основой центрального механизма являются патологические синхронные разряды групп нейронов ЦНС («пейсмекиеров» ритма) в таламусе, базальных ганглиях, мозжечке, нижних оливах [2], а также сенсомоторной коре [3]. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) стало известно, что мозжечковая активация присутствует почти при всех формах тремора. Источником ритмической активности в случае периферического механизма служат изменения на сегментарном уровне, приводящие к нарушению рефлекса на

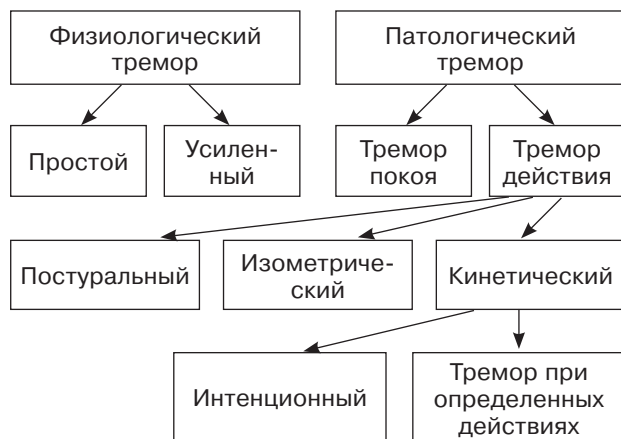


Рис. 1. Феноменологическая классификация тремора

«растяжение», а это, в свою очередь,— к осцилляции веретен мышц [3].

Болезнь Паркинсона (БП) и эссенциальный тремор (ЭТ) — заболевания, в клинической картине которых чаще всего встречается тремор. Следует дифференцировать эти нозологии для установления корректного диагноза и назначения соответствующего лечения. В 30–50% случаев БП ошибочно диагностируется вместо ЭТ [4], при этом совсем недавно больные в нашей стране годами безуспешно принимали циклодол. Особого внимания требуют пациенты, у которых, наряду с постуральным и интенционным тремором, наблюдается тремор покоя. Отмечено, что в 2–19% случаев у больных ЭТ диагностируется БП, а у 10% пациентов с БП в семье были случаи ЭТ.

Первое систематическое описание ЭТ было представлено в 1887 г. американским доктором С. L. Dana, который установил наследственный характер заболевания, назвав это «двигательным неврозом» [5]. Другие названия заболевания — тремор семейный, тремор идиопатический, тремор наследственный, тремор идиопатический доброкачественный, тремор эссенциальный доброкачественный, тремор Минора (названный в честь русского ученого Л. С. Минора, который впервые подробно описал его в 1930 г.).

Международное общество по изучению двигательных расстройств определило ЭТ (G25.0) как билатеральный, в большинстве случаев симметричный постуральный и кинетический тремор, который распространяется на кисти и предплечья и является заметным и постоянным, и при котором нет других причин, объясняющих его происхождение [1].

ЭТ не влияет на продолжительность жизни больного, но нарушает социальную активность и снижает самооценку, а иногда и инвалидизирует, что ставит под сомнение его доброкачественность. В целом ЭТ считается преимущественно дистрессорным, а не инвалидизирующим заболеванием. Когортное исследование показало низкий уровень риска развития ЭТ среди заядлых курильщиков [6] и людей, употребляющих вино [7], что подтверждает нейропротекторные эффекты этого напитка и, как оказывается, предполагает такие же протективные эффекты никотина.

Ранее считалось, что ЭТ является заболеванием с исключительно аутосомно-доминантным типом наследования. Идентифицированы локусы в генах 3q13 (*190300, 3q13, гены FET1, ETM1) и 2p25-P22 (*602134, ген ETM2). Но более свежие исследования показывают менделевский тип наследования данной нозологии в 40–50% случаев [8].

ЭТ, вероятно, является результатом аномально функционирующих центральных осцилляций в рамках уже указанных нейрональных петель, в частности, так называемого треугольника Молларе (Guillain — Mollaret triangle), охватывающего зубчатое, пробковидное и шаровидное ядра

мозжечка, мелкоклеточную часть красного ядра и нижние оливы [9].

Повышение активности таламуса, которое является у больных ЭТ по данным ПЭТ, а также положительный эффект деструкции или высокочастотной стимуляции вентролатерального ядра таламуса (зона мозжечковой проекции) указывают на его важную роль в патогенезе гиперкинеза. Но, видимо, таламус — не генератор тремора, а скорее «единственный конечный путь» в патогенезе любого его типа, который способствует усилению гиперкинеза через таламокортикальные круги. Инактивация ядра прерывает распространение оливоцеребеллярных осцилляций на моторные зоны Корби в коре.

Данные последних морфологических исследований [10, 11] позволили отнести ЭТ к нейродегенеративным заболеваниям на основании систематизации ряда исследований: выявлены патологические изменения в коре мозжечка, в том числе потеря волокон Пуркинье (так называемые «торпеды» — набухшие аксоны клеток Пуркинье). При морфологическом исследовании мозга в голубом пятне наблюдались тельца Леви. Норадренергические нейроны голубого пятна заканчиваются в разветвлениях дендритов Пуркинье, которые, являясь ГАМК-эргическими, оказывают ингибирующее влияние на нейроны зубчатого ядра и другие компоненты треугольника Молларе [11].

Диагноз ЭТ устанавливается согласно клиническим критериям, предложенным The Tremor Investigative Group [1].

Критерии диагностики ЭТ:

двусторонний постуральный тремор с/без кинетического тремора кистей и предплечий, который явно заметный и постоянный;

продолжительность тремора более 5 лет; обычно — тремор рук, но могут вовлекаться голова, язык, гортань и ноги.

Критерии исключения ЭТ:

наличие других неврологических симптомов, кроме тремора и симптома Фромена (эффект «зубчатого колеса»);

наличие причин, которые могут усилить физиологический тремор;

влияние треморогенных препаратов (амиодарон, бронходилататоры, циннаризин, циклоспорин А, флуоксетин, метилфенидат, метоклопрамид, нейролептики, нифедипин, прокаиамид, теofilлин, трициклические антидепрессанты, вальпроевая кислота);

травма нервной системы в трехмесячный период до появления тремора;

психогении.

Не существует четко обозначенной классификации ЭТ. G. Deuschl et R. Elble (2009) предложили классифицировать ЭТ следующим образом: 1) наследственный; 2) спорадический (до 65 лет); 3) сенильный (после 65 лет) [12].

Для клиники ЭТ характерен постуральный, менее выраженно-интенционный тремор, позже

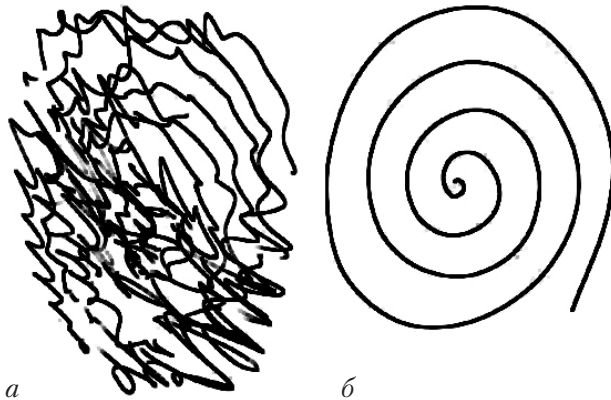


Рис. 2. Тест на изображение спирали Архимеда:
а – при ЭТ; б – контроль

может присоединяться тремор покоя. Возможна атаксия с нарушением тандемной ходьбы [13] и немоторные проявления (умеренный когнитивный дефицит) [14].

Обследование больных с тремором должно включать тщательный сбор анамнеза. Следует определить время, прошедшее с появления симптомов; факторы, которые усиливают или облегчают состояние; семейный анамнез тремора или других неврологических расстройств; пациента необходимо расспросить о наличии сопутствующих симптомов (нарушение походки или координации), о сопутствующих заболеваниях и принимаемых лекарствах.

При фармакологических исследованиях в первую очередь обращает на себя внимание чувствительность больных ЭТ к алкоголю, который влияет на оливо-мозжечково-оливарную нейрональную петлю, избирательно взаимодействуя с различными ионными каналами рецепторов и нейромедиаторами [15]. По данным ПЭТ, этанол уменьшает перфузию мозжечка, усиливая перфузию в области нижних олив. Ограничение поступления возбуждающей импульсации в кору мозжечка может приводить к растормаживанию его глубинных ядер и усилению ГАМК-эргических воздействий на нижние оливы, вызывая десинхронизацию нейронов нижних олив и уменьшая оливарные осцилляции. Наблюдалось также улучшение тандемной ходьбы через 30 мин после приема 0,25 мл 10%-ного алкогольного напитка [16]. А трудности с тандемной походкой – это хорошо известная особенность при ЭТ в соответствии с гипотезой о мозжечковой дисфункции.

Тест на изображение спирали Архимеда [2] является частью рутинной клинической оценки тремора и используется как инструмент в клинических испытаниях для оценки эффективности терапии [17] (рис. 2).

Фармакотерапия ЭТ в основном симптоматическая, направленная на уменьшение тремора. Лечение должно быть адаптировано к уровню дискомфорта/инвалидации пациента. Главное, на наш взгляд, убедить пациента, что это не БП.

Если тремор нарушает бытовую и социальную адаптацию, пациенту назначается лечение.

В 2011 г. Американская академия неврологии обновила рекомендации по лечению ЭТ, выданные в 2005 г. [18]:

- эффективность пропранолола и примидона является установленной (уровень А);
- альпразолам, атенолол, габапентин (монотерапия), соталол и топирамат, вероятно, являются эффективными (уровень В);
- применение надолола, нимодипина, клоназепама, ботулотоксина А, глубокой стимуляции мозга и таламотомия, вероятно, эффективны (уровень С);
- недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать или не рекомендовать проведение таламотомии с помощью гамма-ножа (уровень U).
- Параллельно внесены изменения, согласно которым:

- леветирацетам и 3,4-диаминопиридин, вероятно, не уменьшают тремор конечностей при ЭТ и не должны рассматриваться в качестве возможной терапии (уровень В);

- флунаризин, вероятно, неэффективен в лечении тремора при ЭТ и не может рассматриваться как возможная терапия (уровень С);

- недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование прегабалина, зонизамида, клозапина для лечения ЭТ (уровень U).

Эффективность пропранолола (анаприлина), неселективного β-адреноблокатора, обусловлена уменьшением гликогенолиза в скелетных мышцах, что способствует их релаксации, уменьшению осцилляции миофибрилл, а следовательно, и тремора. У 50% пациентов состояние улучшается при оптимальной дозе препарата 120–320 мг/сут. Возможны побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, импотенция и др.

При неэффективности β-блокаторов или противопоказаниях к их применению назначают примидон, хотя он противопоказан пожилым людям. Эффективная доза достаточно вариабельна – от 50 до 1000 мг/сут. В Украине примидон в настоящее время не зарегистрирован. Это антиэпилептическое средство имеет также ряд побочных эффектов, которые могут наблюдаться в 25% случаев.

Применение анаприлина и примидона может быть лимитировано вследствие риска возникновения побочных явлений, а также потери своей эффективности при длительном приеме. И поскольку уже существует достаточно большой опыт применения топирамата, возникла необходимость его суммировать и выдать надлежащий протокол [19]. Bruno E. et al. (2012) проводили поиск опубликованных результатов по применению топирамата в следующих базах: Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний (CENTRAL) (Кокрановская библиотека), MEDLINE (с 1966 г.), EMBASE (с 1988 г.), NICE (с 1999 г.). Пока результаты статистической обработки данных в доступной литературе не найдены.

Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристика	ЭТ	БП
Количество больных (м/ж)	42 (18/24)	18 (7/11)
Семейный анамнез	14 (33,3%)	1 (5,5%)
<i>Тремор</i>		
Локализация	Билатерально — 42 (100,0%) Асимметрично — 24 (57,1%)	Гемитремор — 7 (40,0%) Билатерально, асимметрично — 11 (60%)
Характер	Постуральный — 42 (100,0%) Интенционный — 24 (57,1%) Тремор покоя — 6 (14,3%)	Постуральный — 1 (5,6%) — Тремор покоя — 18 (100,0%)
Частота	Высокая	Низкая
Амплитуда	Низкая	Высокая
Тремор головы	7 (16,7%)	—
<i>Мозжечковая дисфункция</i>		
Дисдиадохокинез	3 (7,1%)	—
Нарушение тандемной ходьбы	26 (61,9%)	1 (5,5%)
Гипосмия	1 (2,4%)	12 (66,7%)
Тревожность	+++	+
Депрессия	+/-	++
Позитивный тест с алкоголем	39 (92,8%)	2 (11,0%)

Ввиду возникающих сложностей дифференциальной диагностики ЭТ и БП нами было проведено открытое исследование, позволяющее просто и четко установить скрининговые критерии для определения корректного диагноза и назначения соответствующего лечения. Согласно представленным рекомендациям по лечению ЭТ большинство лекарственных средств обладает широким спектром побочных эффектов. Нами был выбран препарат с наименьшим, на наш взгляд, уровнем таких эффектов — топирамат (уровень доказательности В), эффективность которого мы сравнивали с наиболее действенным средством — пропранололом (уровень доказательности А).

Под нашим наблюдением в течение 2012–2014 гг. находились 42 больных ЭТ и 18 пациентов с БП с преобладанием тремора (1-й или 2-й ст. по Хен — Яру), клиническая характеристика которых приведена в таблице.

Начало заболевания у пациентов с семейным анамнезом составляло 15–23 года, при спорадическом типе — около 40 лет. Иногда тремор начинался асимметрично с доминантной руки. Кроме тремора рук, у 7 (17,0%) пациентов наблюдали тремор ног, у 3 (7,0%) — голоса, у 4 (9,5%) — губ и подбородка, у 1 (2,4%) — туловища, а у 11 (26,0%) больных, среди которых были только женщины, — головы.

При ярко выраженном акционном треморе у 6 (14,3%) пациентов выявлялся тремор покоя. В основном продолжительность заболевания у них была более 20 лет. У одного из этих больных, кроме симметричного постурального и интенционного тремора, отмечался также и тремор покоя одной

руки с ипсилатеральным ахейрокинезом (кроме ЭТ, со временем ему был установлен диагноз БП).

Выяснилось, что амплитуда тремора у больных ЭТ уменьшалась через 15–30 мин после употребления незначительного количества алкоголя, а через 12–24 ч степень тремора восстанавливалась до исходной. Некоторые пациенты указывали, что с течением времени эффект алкоголя ослаблялся и постепенно исчезал. Один из больных полностью отказался от употребления спиртных напитков, объяснив это тем, что алкоголь, хотя и приводил к абсолютному исчезновению тремора, зато в течение последующих двух недель тремор был настолько выраженным, что препятствовал самообслуживанию.

С целью получения собственного опыта сравнения эффективности анаприлина и топирамата 42 обследованных пациента с эссенциальным тремором методом простой рандомизации разделили на две группы по предлагаемому лечению: в I группу вошло 24 больных, которые получали анаприлин в дозе 120–240 мг/сут; во II группу — 18 больных, получавших топирамакс (фармацевтическая компания ООО «ФармаСтарт», Украина) в дозе 25–125 мг. У 18 (75%) из 24 обследуемых нами пациентов I группы тремор существенно уменьшился. Через 5 дн — 8 мес у 14 (58%) больных появились побочные явления в виде артериальной гипотензии, иногда брадикардии. Двое мужчин отказались от применения препарата в связи с возможными побочными эффектами (импотенция) в будущем, описанными в инструкции. Таким образом, 16 (67%) больным было предложено перейти во II группу, пациентам которой

был назначен препарат топиромакс (фармацевтическая компания ООО «ФармаСтарт», Украина), количество которой в итоге составило 34 пациента.

У 6 (17,6%) из 34 больных II группы в начале лечения наблюдались нарушение внимания, заторможенность, общая слабость. Применяемая доза составляла 25–125 мг при оптимальной для лечения ЭТ 100–400 мг. Чем старше были пациенты, тем меньшая доза требовалась для уменьшения тремора.

Через 6–12 мес после начала лечения 8 (33,0%) больных продолжали принимать анаприлин с положительным эффектом, удовлетворительное состояние отмечали и **29 (85,0%) пациентов, которым назначали топирамат.** Во II группе 4 (11,7%) больных отказались от терапии, поскольку отмечали дискомфорт от постоянного употребления таблеток больший, чем от самого тремора. Один пациент не отмечал улучшения от топирамата в дозе 100 мг/сут, отказавшись от ее увеличения.

Поскольку важнейшим критерием эффективности лечения больных с любой патологией является улучшение качества их жизни, через 2–4 мес после начала терапии нами был предложен 30 пациентам простой опросник для определения эффекта топирамата со следующими пунктами: «эффект отсутствует», что было установлено в 3,3% случаев, «неудовлетворительный» — в 0%, «удовлетворительный» — в 10,0%, «хороший» — в 46,7%, «отличный» — в 40,0%.

После проведенного наблюдения эффективность топирамата и топирамата не вызывает сомнения, а по наличию побочных эффектов топирамат в дозе 25–100 мг — более безопасное средство. Вероятно, после обработки результатов исследований, проведенных в мире, данные которых находятся в Кокрановской библиотеке, MEDLINE, EMBASE, NICE, данное средство будет использоваться более широко.

Список литературы

1. *Deuschl G.* Consensus statement of the movement disorder society on tremor / G. Deuschl, P. Bain, M. Brin // *Mov. Disord.*— 1998.— Vol. 13.— P. 2–23.
2. *Puschmann A.* Diagnosis and treatment of common forms of tremor // A. Puschmann, Z. K. Wszolek // *Semin. Neurol.*— 2011.— Vol. 31 (1).— P. 65–77.
3. *Elble R. J.* Central mechanisms of tremor / R. J. Elble // *J. Clin. Neurophysiol.*— 1996.— Vol. 13.— P. 133–144.
4. Increased Risk of Essential Tremor in First-Degree Relatives of Patients with Parkinson's Disease / W. A. Rocca, J. H. Bower, J. E. Ahlskog [et al.] // *Movement Disorders.*— 2007.— Vol. 22 (11).— P. 1607–1614.
5. *Dana C. L.* Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis / C. L. Dana // *Am. J. Med.*— 1887.— Vol. 94.— P. 386–393.
6. *Louis E. D.* Population-based prospective study of cigarette smoking and risk of incident essential tremor / E. D. Louis, J. Benito-Leon, F. Bermejo-Pareja // *Neurology.*— 2008.— Vol. 70.— P. 1682–1687.
7. Wine Drinking and Essential Tremor: A Possible Protective Role / A. Nicoletti, G. Mostile, R. Cappellani [et al.] // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26 (7).— P. 1310–1315.
8. *Deuschl G.* Essential Tremor — Neurodegenerative or Nondegenerative Disease Towards a Working Definition of ET / G. Deuschl, R. Elble // *Mov. Disord.*— 2009.— Vol. 24, № 14.— P. 2033–2041.
9. *Pinto A. D.* The cerebello thalamo cortical pathway in essential tremor / A. D. Pinto, A. E. Lang, R. Chen // *Neurology.*— 2003.— Vol. 60.— P. 1985–1987.
10. Imaging Essential Tremor / I. Isaias, G. Marotta, S. Hirano [et al.] // *Mov. Disord.*— 2010.— Vol. 25 (6).— P. 679–686.
11. *Louis E. D.* Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry / E. D. Louis // *Lancet Neurol.*— 2010.— Vol. 9.— P. 613–622.
12. *Deuschl G.* Clinical neurophysiology of tremor / G. Deuschl, P. Krack, M. L. Timmer // *J. Clin. Neurophysiol.*— 1996.— Vol. 13.— P. 110–121.
13. The gait disorder of advanced essential tremor / H. Stolze, G. Petersen, J. Raethjen [et al.] // *Brain.*— 2001.— Vol. 124.— P. 2278–2286.
14. *Louis E. D.* Essential tremor / E. D. Louis // *Lancet Neurol.*— 2005.— Vol. 4.— P. 100–110.
15. Alcohol in Essential Tremor and Other Movement Disorders / G. Mostile, J. Jankovic // *Mov. Disord.*— 2010.— Vol. 25 (14).— P. 2274–2284.
16. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor / S. Klebe, H. Stolze, K. Gensing [et al.] // *Neurology.*— 2005.— Vol. 65.— P. 96–101.
17. Evaluation of a screening instrument for essential tremor / D. Lorenz, F. Papengut, H. Frederiksen [et al.] // *Mov. Disord.*— 2008.— Vol. 23.— P. 1006–1012.
18. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology // T. A. Zesiewicz, R. J. Elble, E. D. Louis [et al.] // *Neurology.*— 2011.— Vol. 77 (19).— P. 1752–1755.
19. Topiramate for essential tremor (Protocol) / E. Bruno, A. Nicoletti, G. Quattrocchi [et al.]: *The Cochrane Collaboration.* Published by John Wiley & Sons, Ltd. // *The Cochrane Library.*— 2012.— Iss. 3.— 10 p.

ЕСЕНЦІЙНИЙ ТРЕМОР

В. А. ГРИБ, С. І. ГЕНИК, Л. Д. ЧУДОВСЬКА, М. Ю. КУПНОВИЦЬКА-САБАДОШ

Узагальнено дані літератури щодо варіантів класифікації, патогенезу есенційного тремору, його розповсюдженості й клініко-диференційних особливостей, а також протоколу лікування.

Розглянуто проблему нейродегенерації у хворих на есенційний тремор. Проведено його диференціацію з тремором при хворобі Паркінсона. Проаналізовано дані власного клінічного дослідження з оцінки ефективності анаприліну і топірамату у пацієнтів із есенційним тремором.

Ключові слова: тремор, есенційний тремор, лікування, топірамат.

ESSENTIAL TREMOR

V. A. GRYB, S. I. GENYK, L. D. CHUDOVSKA, M. Yu. KUPNOVYTSKA-SABADOSH

Literature data about the variations of classification, pathogenesis of essential tremor, its prevalence and clinical differential features as well as treatment protocol were summarized. The problem of neurodegeneration in patients with essential tremor was featured. Essential tremor and tremor in Parkinson disease were differentiated. The original clinical findings on evaluation of anaprilin and topiramate effectiveness in patients with essential tremor were analyzed.

Key words: tremor, essential tremor, treatment, topiramate.

Поступила 16.07.2014