



# Исследование эффективности лечения эссенциального тремора с использованием треморографии

Захаров Д.В.<sup>1</sup> • Ярыгина Ю.В.<sup>1</sup> • Михайлов В.А.<sup>1</sup> • Богачева В.А.<sup>1</sup> • Хубларова Л.А.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Эссенциальный тремор – одно из наиболее распространенных экстрапирамидных заболеваний, вместе с тем эффективность лечения таких пациентов остается невысокой. Клинический полиморфизм при эссенциальном треморе определяет необходимость дифференцированного подхода к лечению, которое должно проводиться с учетом объективизации параметров тремора. **Цель** – изучение эффективности лечения тремора эссенциального типа с использованием метода треморографии. **Материал и методы.** Обследованы 85 пациентов с эссенциальным тремором (средний возраст –  $69,05 \pm 1,2$  года) на фоне лечения антиконвульсантами в качестве монотерапии (примидон

или топирамат) либо получавших комбинированную терапию неселективными бета-блокаторами (пропранолол), анксиолитиками (гидроксизин, этифоксин) и препаратами аминокислотной кислоты. Проведена оценка динамики функционального состояния пациентов на фоне лечения с использованием шкалы оценки тяжести тремора Fahn – Tolosa – Marin, метода треморографии. **Результаты.** Уменьшение общей оценки тремора у пациентов, получавших примидон, было выявлено для постурального тремора ( $p=0,036$ ) и для тремора удержания стандартного груза ( $p=0,001$ ). На фоне лечения топираматом отмечено снижение общей оценки тремора во всех проводимых пробах ( $p < 0,0002$ ).

Показано положительное влияние неспецифической терапии (анксиолитиками) на функциональное состояние больных с эссенциальным тремором. **Заключение.** Значения амплитуды и протяженности тремора во времени выступают в качестве объективных параметров, определяющих его тяжесть. Выработаны рекомендации по лечению эссенциального тремора у пациентов старшей возрастной группы.

**Ключевые слова:** эссенциальный тремор, эффективность лечения, антиконвульсанты, примидон, топирамат

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-336-344

Эссенциальный тремор – генетически детерминированное заболевание с хроническим, прогрессирующим течением, распространенность которого варьирует от 0,3 до 22% [1–4]. По мере старения населения число пациентов с эссенциальным тремором неуклонно увеличивается [4].

Дрожательный гиперкинез в виде постурально-кинетического тремора рук – превалирующий симптом заболевания на всем протяжении его развития. Дрожание рук, проявляющееся в начале заболевания лишь при волнении, при

письме, особенно при спешке или наблюдении окружающих, в последующем сопровождается каждое целенаправленное движение, нарушая повседневную активность и снижая качество жизни пациентов с эссенциальным тремором.

Основным методом лечения эссенциального тремора остается медикаментозное: эпизодический или постоянный прием бета-блокаторов, антиконвульсантов и др. В случае недостаточной эффективности лекарственной терапии рекомендованы внутримышечные инъекции ботулотоксина, а при фармакорезистентном



треморе – хирургическое лечение (стереотаксическая деструкция подкорковых структур, глубокая стимуляция мозга) [5].

Антиконвульсант примидон эффективен (уровень доказательности А) [6, 7] в отношении уменьшения выраженности преимущественно постурального тремора – на 17–59% [8–12]. В ряде исследований эффект применения примидона был сопоставим с таковым пропранолола [11, 13].

Топирамат, относящийся ко второй линии терапии эссенциального тремора и эффективность которого по сравнению с плацебо подтверждена по данным метаанализа (294 пациента) [14], снижает амплитуду как постурального, так и кинетического тремора на 25–83% в зависимости от используемой оценочной шкалы [8, 15–20].

Развитие инструментальных методов регистрации тремора, в том числе наиболее применяемых в настоящее время методов акселерометрии, поверхностной электромиографии, позволяет активно проводить исследования клинических характеристик тремора с учетом параметров треморограмм. Однако только в ряде работ, посвященных изучению эффективности антитреморной терапии, применялись объективные методы регистрации постурального тремора на фоне лечения: одноосевая акселерометрия, треморометрия на основе магнитного сенсора [11, 12].

Анализ объективных параметров тремора на фоне лечения эссенциального типа позволит определить степень влияния отдельных его характеристик на функциональные нарушения у больных, связанные с тремором. Таким образом, наличие клинического полиморфизма при эссенциальном треморе определяет необходимость дальнейшего его изучения и разработки дифференцированного лечения, что, несомненно, должно проводиться с учетом объективизации параметров тремора.

Цель – изучение эффективности лечения тремора эссенциального типа с использованием метода треморографии.

## Материал и методы

Исследуемая группа составила 85 человек с диагнозом эссенциального тремора, установленным в соответствии с критериями TRIG (Tremor Investigation Group Criteria – Критерии группы исследования тремора) [21]. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом при ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт

### Захаров Денис

**Валерьевич** – канд. мед. наук, врач-невролог, заведующий отделением реабилитации больных с психосоматическими нарушениями<sup>1</sup>  
 ✉ 192019,  
 г. Санкт-Петербург,  
 ул. Бехтерева, 3,  
 Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (812) 670 02 36.  
 E-mail: zaharov\_dv@mail.ru

### Ярыгина Юлия

**Владимировна** – врач-невролог, аспирант<sup>1</sup>

### Михайлов Владимир

**Алексеевич** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., заместитель директора, научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями<sup>1</sup>

### Богачева Вероника

**Андреевна** – врач-невролог, аспирант<sup>1</sup>

### Хубларова Ливия

**Артуровна** – врач-невролог отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями<sup>1</sup>

им. В.М. Бехтерева» (протокол № 5 от 14 мая 2015 г.).

Средний возраст пациентов на момент исследования составил  $69,05 \pm 1,2$  года, при этом длительность заболевания была не менее 5 лет (в среднем  $19,88 \pm 2,39$  года). Дрожательный гиперкинез, а именно постуральный тремор рук в сочетании с кинетическим тремором различной степени выраженности, был преобладающим симптомом эссенциального тремора у всех пациентов.

Обследование включало неврологический осмотр, для оценки выраженности дрожательного гиперкинеза мы пользовались врачебной шкалой оценки тяжести тремора Fahn – Tolosa – Marin (FTM) [22], которая была валидизирована для эссенциального тремора [23] и является наиболее распространенной шкалой оценки тяжести тремора данного типа в зарубежных и отечественных исследованиях. Шкала FTM состоит из трех частей: в части А врачом-исследователем проводится оценка выявленного тремора покоя, постурального и кинетического в различных областях тела в баллах от 0 до 4 (например, «1 балл» равняется амплитуде менее 0,5 см, а «4 балла» – более 2 см). Часть В характеризует степень функциональных нарушений пациентов с эссенциальным тремором (письмо, рисование спиралей, переливание жидкости из стаканов), а в части С врач отражает имеющиеся изменения в повседневной активности (прием пищи, питье, работа и др.). Максимальная оценка по шкале FTM составляет 144 балла.

Таким образом, данная шкала позволяет составить общее представление о пациенте и степени его инвалидизации, связанной с тремором. Однако оценочные шкалы носят субъективный характер и зависят от опыта исследователя. Кроме того, шкала FTM не может объективно оценивать грубый тремор, то есть с амплитудой более 2 см. Выявленные особенности определяют необходимость применения инструментальных методов регистрации тремора. В нашей работе применялся метод треморографии с возможностью анализа частоты (Гц), амплитуды ( $mG^*$ ), протяженности тремора во времени (%), а также общей оценки тремора, учитывающей значения первых трех параметров. Исследование тремора проводилось в трех последовательных пробах: измерение постурального, тремора удержания

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»; 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, Российская Федерация

\* Мера амплитуды является результатом преобразования общего перемещения на основании алгоритма математической обработки первичных данных в акселерометрических приборах, что позволяет устранить нетреморные сигналы ( $1\text{ G}$  ( $9,8\text{ м/с}^2$ ) ускорение силы тяжести).

**Таблица 1.** Основные клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от вида терапии

Показатель	Монотерапия примидоном (n = 14)	Монотерапия топираматом (n = 18)	Комбинированная терапия* (n = 10)
Пол (женщины/мужчины), абс.	10/4	13/5	7/3
Возраст на момент осмотра, годы <sup>†</sup>	72,1 ± 1,08	68,14 ± 1,73	67,14 ± 3,31
Длительность заболевания, годы <sup>†</sup>	20,33 ± 2,68	19,57 ± 1,91	19,29 ± 3,0
Заболевания сердечно- сосудистой системы, абс. (%)	10 (71,43)	12 (66,67)	8 (80)
Заболевания мочевыделительной системы, абс. (%)	6 (42,86)	2 (11,11)	4 (40)
Сахарный диабет, абс. (%)	5 (35,71)	4 (22,22)	3 (30)

\* Неселективные бета-блокаторы (пропранолол), анксиолитики (гидроксизин, этифоксин), препараты аминифенилмасляной кислоты

<sup>†</sup> Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ )

стандартного груза 135 граммов, кинетического (до и после подбора антитреморной терапии при достижении положительного терапевтического эффекта). Дозировки и комбинации препаратов подбирались индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний, лекарственной переносимости и достигнутого терапевтического ответа.

Для количественных данных подсчитывались среднее арифметическое значение и стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ), для качественных – абсолютные и относительные (%) значения. Анализ динамики количественных параметров проводился с помощью сравнения показателей до и после лечения с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Показатели по шкале FTM сравнивали между собой с помощью U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Результаты считались статистически значимыми при уровне значимости не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

Учитывая широкий диапазон треморометрических параметров, для наибольшей визуализации динамики выявленных характеристик тремора на фоне лечения полученные результаты также представлены с указанием среднего улучшения в процентах по двум треморографическим параметрам: амплитуде и протяженности тремора во времени, полученным в трех анализируемых пробах.

## Результаты и обсуждение

После периода подбора и титрации дозы препаратов, рекомендованных при лечении эссенциального тремора [6, 7, 24], пациенты были разделены на подгруппы по принципу принимаемой терапии. В 1-ю подгруппу вошли 14 пациентов, получавших примидон в монотерапии в средней дозе 250–375 мг/сут. Вторая подгруппа составила 18 пациентов, принимавших топирамат в качестве монотерапии в средней дозе 75–100 мг/сут со стойким положительным эффектом. Третья подгруппа (n = 10) включала пациентов, которые получали комбинированное лечение: неселективные бета-блокаторы (пропранолол), анксиолитики (гидроксизин, этифоксин), препараты аминифенилмасляной кислоты. Пропранолол в средней дозе 40 мг/сут получали только 2 пациента, в связи с этим мы не сочли целесообразным выделять принимающих бета-блокаторы в качестве монотерапии в отдельную подгруппу. Основные клинико-демографические характеристики пациентов из разных подгрупп представлены в табл. 1.

В подгруппах пациентов, получавших примидон и топирамат, не было выявлено статистически значимых различий в выраженности тремора рук по шкале FTM ( $p > 0,2$ ) (рис. 1), при этом тяжесть имеющихся функциональных нарушений (части В и С) соответствовала умеренной степени ограничения повседневной активности. Между тем подгруппа пациентов, получавших комбинированную терапию, отличалась меньшей выраженностью постурального тремора ( $U = 14$ ,  $p = 0,044$ ), а также менее выраженными функциональными нарушениями ( $U = 11$ ,  $p = 0,028$ ) по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами (см. рис. 1).

Анализ объективных параметров тремора до и после лечения не показал значимых изменений частотных характеристик в исследуемых подгруппах ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Достоверное уменьшение амплитуды и общей оценки тремора у пациентов 1-й подгруппы, получавших примидон, было выявлено как для постурального тремора ( $p = 0,039$  и  $p = 0,036$  соответственно), так и для тремора удержания стандартного груза ( $p = 0,001$ ). Следует отметить, что в данной подгруппе улучшение параметров постурального тремора наблюдалось у 78,6% (11 из 14) пациентов в среднем на  $38,7 \pm 5,76\%$ , а кинетического – у 57,1% (8 из 14) пациентов в среднем только на  $28 \pm 8,09\%$  (рис. 2). Статистически значимое улучшение показателей кинетического тремора на фоне лечения примидоном отмечено в левой (недоминантной) руке ( $W = 4$ ,  $p = 0,028$ ). Данная

**Таблица 2.** Объективные параметры тремора в зависимости от вида терапии до и после лечения

Показатель	Монотерапия примидоном (n = 14)			Монотерапия топираматом (n = 18)			Комбинированная терапия* (n = 10)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
<b>Постуральный тремор</b>									
частота, Гц	5,41 ± 0,38	5,27 ± 0,36	0,075	5,59 ± 0,34	5,23 ± 0,37	0,118	5,96 ± 0,51	6,39 ± 0,26	0,6
амплитуда, mG	367,39 ± 73,28	274,22 ± 69,93	0,039 <sup>†</sup>	269 ± 77,11	131,18 ± 38,84	0,0002 <sup>†</sup>	85,86 ± 27,06	43,21 ± 11,91	0,041 <sup>†</sup>
протяженность тремора во времени, %	82,39 ± 7,61	77,56 ± 7,69	0,382	75,18 ± 6,13	63,21 ± 7,61	0,271	67,36 ± 8,21	59,29 ± 10,1	0,362
общая оценка, баллы	185,28 ± 36,94	141,61 ± 38,95	0,036 <sup>†</sup>	153,86 ± 42,74	69,64 ± 20,08	0,0001 <sup>†</sup>	45,57 ± 15,2	21,21 ± 6,78	0,035 <sup>†</sup>
<b>Тремор при удержании стандартного груза</b>									
частота, Гц	5,42 ± 0,21	5,1 ± 0,37	0,306	5,92 ± 0,15	5,65 ± 0,26	0,139	5,83 ± 0,52	6,4 ± 0,29	0,47
амплитуда, mG	341,28 ± 79,57	192,17 ± 46,69	0,001 <sup>†</sup>	239,71 ± 66,84	88,21 ± 23,07	0,00004 <sup>†</sup>	102,07 ± 27,46	54 ± 22,03	0,026 <sup>†</sup>
протяженность тремора во времени, %	84,83 ± 6,43	81,44 ± 6,81	0,054	80,86 ± 5,02	72,86 ± 5,54	0,085	74,14 ± 9,75	65,86 ± 8,03	0,31
общая оценка, баллы	173,11 ± 41,6	96,39 ± 25,64	0,001 <sup>†</sup>	124,4 ± 34,67	44,61 ± 12,54	0,0002 <sup>†</sup>	52,93 ± 14,78	25,14 ± 9,84	0,026 <sup>†</sup>
<b>Кинетический тремор</b>									
частота, Гц	5,69 ± 0,19	5,33 ± 0,36	0,371	6 ± 0,27	5,58 ± 0,34	0,052	5,31 ± 0,67	4 ± 0,85	0,31
амплитуда, mG	265,44 ± 52,08	275,5 ± 58,47	0,231	246 ± 45,33	167,36 ± 31,81	0,0001 <sup>†</sup>	123,21 ± 36,52	48,71 ± 17,97	0,033 <sup>†</sup>
протяженность тремора во времени, %	68,06 ± 7,02	68,22 ± 7,96	0,492	64,75 ± 6,05	60,46 ± 5,64	0,191	47,64 ± 8,61	30,36 ± 9,4	0,041 <sup>†</sup>
общая оценка, баллы	111,11 ± 26,94	126,17 ± 29,19	0,91	120,29 ± 24,1	72,25 ± 15,1	0,0001 <sup>†</sup>	54,57 ± 21,52	21 ± 9,04	0,023 <sup>†</sup>

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего (M ± m)

\*Неселективные бета-блокаторы (пропранолол), анксиолитики (гидроксизин, этифоксин), препараты аминокислоты

<sup>†</sup>Результаты достигли уровня статистической значимости (p < 0,05)

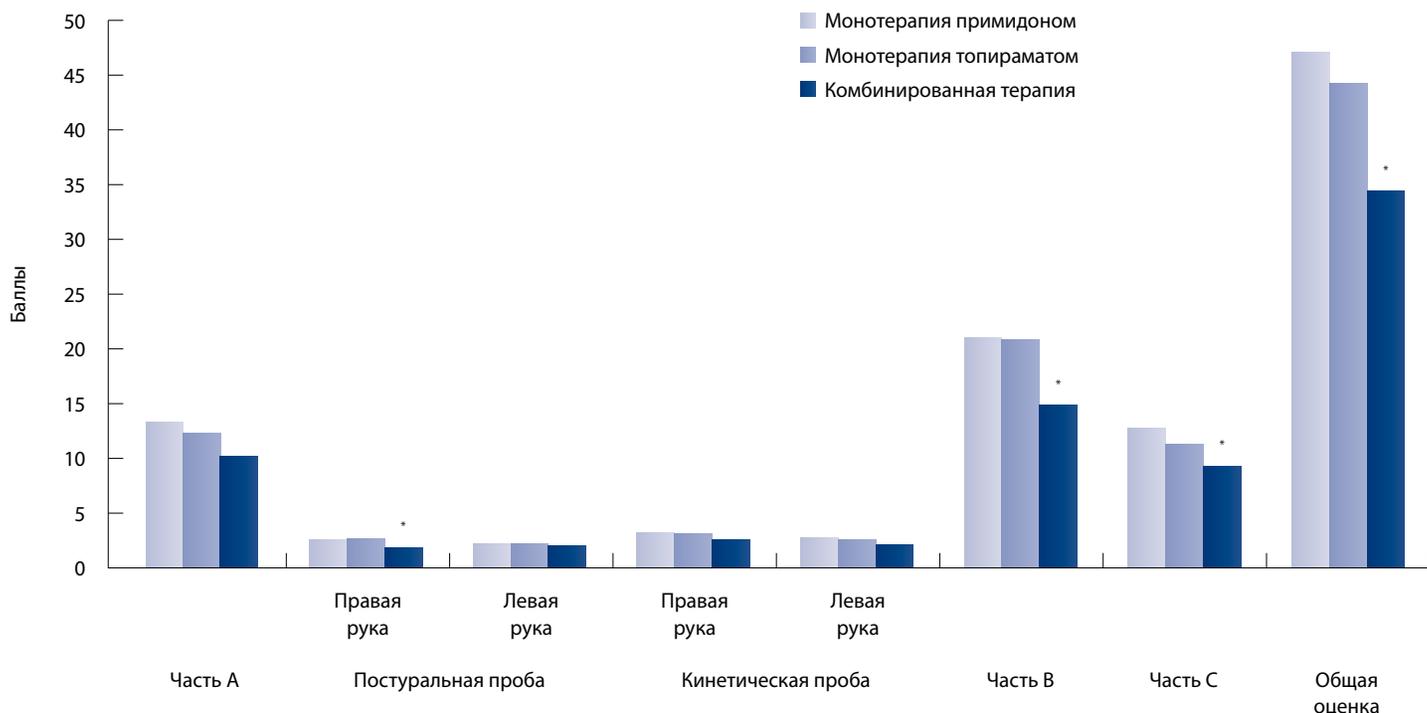
закономерность, по нашему мнению, может быть связана с функциональной асимметрией мозга, влияние которой на выраженность дрожательного гиперкинеза при различных вегетативных дисфункциях ранее уже подчеркивалось другими авторами [25].

На фоне лечения топираматом статистически значимые уменьшения амплитуды и общей оценки тремора получены во всех проводимых пробах (p < 0,0002). При этом улучшение параметров постурального тремора наблюдалось у 77,8% (14 из 18) пациентов в среднем на 50,5 ± 6,4%, а кинетического – у 94,4% (17 из 18) пациентов в среднем на 38 ± 5,9% (см. рис. 2). Вместе с тем улучшение характеристик кинетического тремора было статистически значимым как в доминантной

(правой) (W = 1, p = 0,001), так и недоминантной (левой) руке (W = 9, p = 0,011).

Уменьшение протяженности тремора во времени в пробе удержания стандартного груза регистрировали у 57,1% (8 из 14) пациентов 1-й подгруппы и у 50% (9 из 18) 2-й подгруппы (на 18,9 и 31,97% соответственно) (см. рис. 2). Выявленная динамика данного показателя, на наш взгляд, наряду со снижением амплитуды тремора обуславливает положительный клинический эффект в виде улучшения функциональных возможностей пациентов с эссенциальным тремором, облегчения приема пищи, удержания предметов в руке (стакана воды, телефонной трубки при разговоре и др.).

Уменьшение кинетического тремора в нашем исследовании было менее выражено по



**Рис. 1.** Выраженность тремора, оцененная по врачебной шкале тяжести тремора Fahn – Tolosa – Marin, у пациентов в зависимости от вида терапии; \* различия достигли уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ )

сравнению с другими видами тремора в результате лечения как примидоном, так и топираматом. Меньшая динамика данного вида тремора на фоне более отчетливого снижения постурального тремора объясняет сохранение жалоб пациентов на дрожание рук при целенаправленных движениях даже при улучшении их функциональных возможностей.

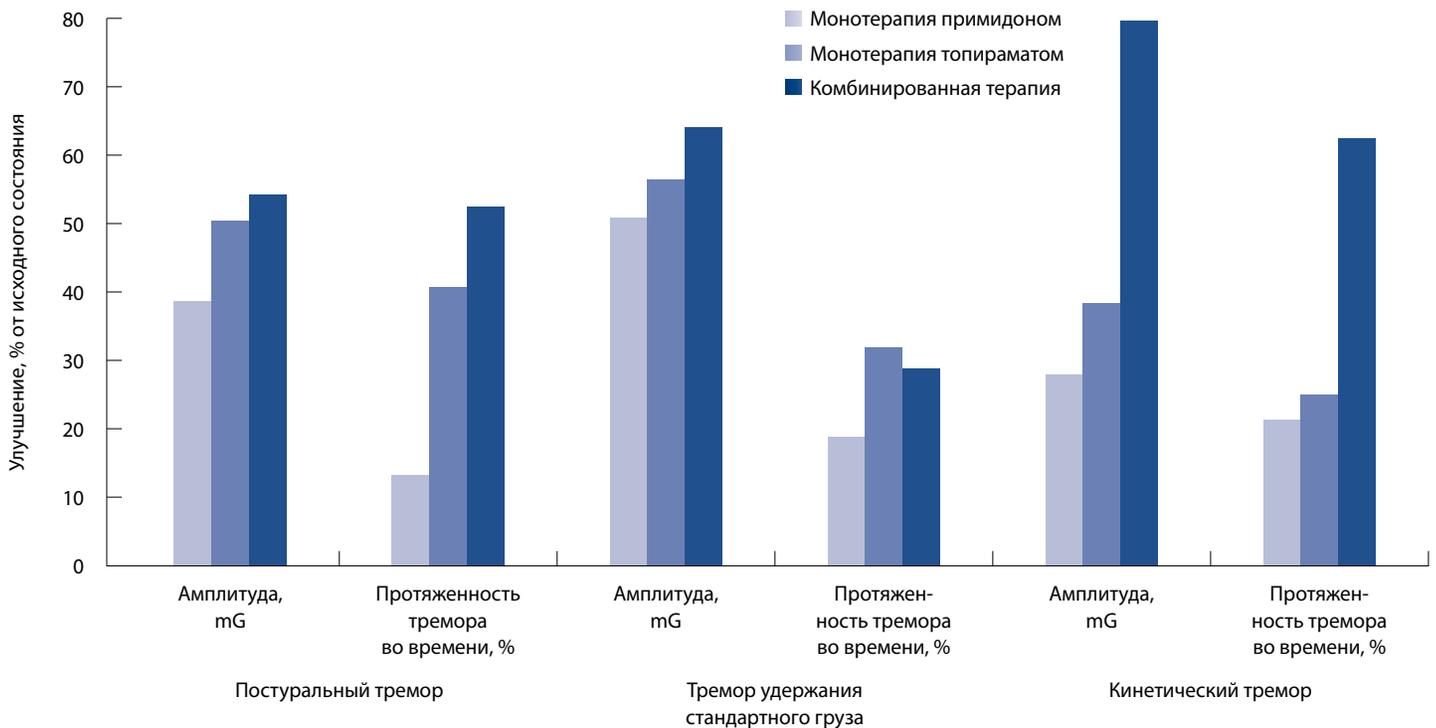
Антиконвульсанты – и примидон, и топирамат – в средних рекомендованных дозах показали свое антитрemorное действие в отношении всех видов тремора при эссенциальном типе. Следует отметить, что применяемые дозировки антиконвульсантов находились на уровне средних терапевтических. Так, средняя доза примидона составляла 250–375 мг/сут, вместе с тем, по данным литературы, возможно назначение до 750–1000 мг/сут [9–11]. Однако не была обнаружена четкая взаимосвязь между дозой и эффективностью при длительном приеме примидона [26]. Средняя дозировка топирамата составила 75–100 мг/сут при максимально переносимой его дозе 400 мг [20]. В настоящем исследовании антиконвульсанты назначались для длительного приема в дозировках, при которых достигался видимый терапевтический эффект при хорошей переносимости. В ряде случаев увеличение

дозировки существенно ограничивалось побочными эффектами, риск развития которых возрастает у людей старшей возрастной группы [24], при этом происходило закономерное снижение эффективности терапии.

Значимое снижение амплитуды ( $p < 0,041$ ) было выявлено для всех видов тремора у пациентов 3-й подгруппы, получавших комбинированную терапию (см. табл. 2). Улучшение постурального тремора отмечено у 70% (7 из 10) больных (в среднем на  $54,26 \pm 7,66\%$ ) и кинетического – у 60% (6 из 10) пациентов (в среднем на  $79,74 \pm 7,56\%$ ) (см. рис. 2). В этой подгруппе было также получено достоверное изменение протяженности тремора во времени ( $p = 0,041$ ).

Применение бета-блокаторов, которые относятся к терапии первой линии при эссенциальном треморе, в монотерапии у данной группы пациентов было ограничено сопутствующими заболеваниями, а также плохой переносимостью высоких доз (артериальная гипотензия, брадикардия и др.). Вероятно, это связано с преобладанием в нашем исследовании людей старшей возрастной группы (средний возраст –  $69,05 \pm 1,2$  года).

По нашим данным, в 22,35% случаев (у 19 пациентов) положительный антитрemorный эффект



**Рис. 2.** Динамика объективных характеристик тремора до и после лечения у пациентов в зависимости от вида терапии (указаны средние значения улучшения в % от исходного состояния)

в виде субъективного снижения тремора при целенаправленных движениях на фоне начальной титрации дозы антиконвульсантов сопровождался выраженными побочными явлениями. При этом их степень варьировалась от тяжелой (у 12 пациентов), когда препарат отменяли в течение 2–5 дней (сонливость, головокружение, головная боль, атаксия, артериальная гипотензия, колебания уровня сахара в крови), до легкой, позволяющей прием антиконвульсанта в течение 2–4 недель с некоторым положительным эффектом. Однако пациенты принимали решение об отмене препарата для дальнейшего применения в связи с усилениями жалоб на снижение памяти, рассеянность внимания, ощущения «тяжелой», «не своей» головы.

Высокий процент улучшения тремора в подгруппе, получавшей неспецифическое лечение, как нам представляется, может быть объяснен несколькими факторами. Во-первых, пациенты данной подгруппы характеризовались менее выраженными функциональными нарушениями, связанными с тремором. Во-вторых, уменьшение тремора на фоне лечения препаратами, нормализующими аффективную сферу, подчеркивает влияние на выраженность дрожательного гиперкинеза психологических и личностных

особенностей данных пациентов, описанных в наших работах ранее [27].

Стойкий положительный эффект в виде снижения объективных параметров тремора и улучшения функциональных возможностей пациентов был достигнут только в 49,4% случаев (у 42 пациентов) в исследуемой группе. У 24 (28,2%) пациентов не был достигнут клинический, а также субъективно значимый для пациента антитреморный эффект на фоне приема препаратов, рекомендованных для лечения эссенциального тремора, что обусловлено имеющимися сопутствующими заболеваниями, а также невозможностью применения адекватных доз препаратов (выраженные побочные явления, возраст).

Достаточно высокий показатель неэффективности терапии эссенциального тремора, по данным литературы, от 30 до 60% [28–31], признается большинством исследователей в данной области и остается предметом продолжающейся дискуссии. На наш взгляд, к основным факторам, влияющим на формирование терапевтического ответа, следует относить как неоднородность самого заболевания, значимый клинический полиморфизм дрожательного гиперкинеза, длительность заболевания, так и степень коррекции нарушений психоаффективной сферы.



Таким образом, при лечении пациентов с эссенциальным тремором, особенно в старшей возрастной группе, необходимы тщательный сбор анамнеза, уточнение сопутствующих заболеваний (в первую очередь сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем) и степени их компенсации, по показаниям назначение консультаций узких специалистов (с целью оптимизации фармакотерапии и профилактики полипрагмазии), своевременное выявление и коррекция нарушений аффективной сферы (активное привлечение медицинских психологов, психотерапевтов). В ходе неврологического осмотра, дополненного инструментальными методами оценки тремора, врач-невролог определяет степень имеющихся функциональных изменений, наиболее значимые нарушения повседневной активности для пациента с целью разработки индивидуального плана «симптом-ориентированной» реабилитации. Топирамат и примидон, по нашим данным, показали достаточную эффективность при возможности их длительного применения, в том числе у пациентов старшей возрастной группы, при динамическом наблюдении. Наше мнение совпадает с алгоритмом лечения больных эссенциальным тремором, предложенным С.Н. Илларишкиным, И.А. Ивановой-Смоленской [5], согласно которому при преобладании тремора рук оправдано назначение примидона и бета-блокаторов или их комбинации, при недостаточном эффекте – добавление топирамата.

## Заключение

В настоящем исследовании показана динамика объективных треморографических характери-

стик тремора до и после лечения эссенциального тремора. При этом на фоне терапии топираматом были получены статистически значимые улучшения постурального, кинетического и тремора удержания стандартного груза. В свою очередь, примидон достоверно улучшал показатели только постурального и тремора удержания стандартного груза.

Анализ полученных нами параметров тремора позволяет выделить не только амплитуду тремора в качестве определяющего фактора его тяжести, но и протяженность тремора во времени. Последний в сочетании с амплитудой тремора может служить критерием эффективности лечения.

Пациенты с эссенциальным тремором старшей возрастной группы имеют высокую вероятность неэффективной терапии в связи с сопутствующими заболеваниями, более высоким риском развития побочных эффектов при достижении терапевтических доз антиконвульсантов, ограничивающих их длительный прием. Именно поэтому при лечении данной категории больных рекомендованы более медленная титрация дозы препаратов и применение минимальных эффективных доз. При неэффективной терапии или плохой переносимости антиконвульсантов мы рекомендуем дополнительное назначение препаратов, обладающих анксиолитическим, седативным свойствами.

Подбор терапии при эссенциальном треморе должен осуществляться с учетом как клинических особенностей дрожательного гиперкинеза, возраста пациентов, так и состояния аффективной сферы. ©

## Литература

1. Иванова-Смоленская ИА. Дрожательные гиперкинезы. В: Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левин ОС, ред. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ; 2002. с. 264–81.
2. Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology*. 1996;46(5):1200–5.
3. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain*. 2007;130(Pt 6):1456–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm018> 1456-1464.
4. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534–41. doi: 10.1002/mds.22838.
5. Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М.: Атмосфера; 2011. 360 с.
6. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;64(12):2008–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD>.
7. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(19):1752–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd.
8. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:401–8. doi: 10.2147/NDT.S4795.
9. Koller WC, Roysse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology*. 1986;36(1):121–4.
10. Sasso E, Perucca E, Fava R, Calzetti S. Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13(1):67–76.
11. Findley LJ, Cleaves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study.



- J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48(9): 911–5.
12. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord.* 2002;17(2):382–6.
  13. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(1):64–8.
  14. Chang KH, Wang SH, Chi CC. Efficacy and Safety of Topiramate for Essential Tremor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1809. doi: 10.1097/MD.0000000000001809.
  15. Залялова ЗА, Латыпова ГР. Топирамат в лечении эссенциального тремора. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008;108(11):39–42.
  16. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, Koller WC, Schwarzman L, Wu SC, Hulihan JF; Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006;66(5):672–7.
  17. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 1:53–9. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01538.x.
  18. Gálvez-Jiménez N, Hargreave M. Topiramate and essential tremor. *Ann Neurol.* 2000;47(6):837–8. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<837::AID-ANA24>3.0.CO;2-2.
  19. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology.* 2002;59(1):132–4.
  20. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(2):97–103. doi: 10.1097/WNF.0b013e3180d09969.
  21. Findley LJ, Koller WC, editors. *Handbook of tremor disorders.* N.Y.: Marcel Dekker; 1995. 600 p.
  22. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore – Munich: Urban & Schwarzenberg; 1988. p. 225–34.
  23. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J; TRS study group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22(6):833–8. doi: 10.1002/mds.21412.
  24. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2013;5:43–55. doi: 10.4137/JCNSD.S6561.
  25. Прокопенко СВ, Шанина ЕГ. Диагностика состояний вегетативной дисфункции с использованием метода компьютерной пальцевой треморографии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011;5(2):14–7.
  26. Serrano-Dueñas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;10(1):29–33. doi: 10.1016/S1353-8020(03)00070-1.
  27. Шубина ЮВ, Захаров ДВ, Михайлов ВА, Богачева ВА. Психосоциальные аспекты и показатели качества жизни больных эссенциальным тремором. *Психология и педагогика в XXI веке. Очерки научного развития. Ежемесячный научный журнал.* Новосибирск. 2015;10(18):64–9.
  28. Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Sanchez-Ramos J, Staffetti JF, Sullivan KL. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22(2):279–82. doi: 10.1002/mds.21282.
  29. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology.* 1988;38(5): 808–10.
  30. Findley LJ, Calzetti S. Double-blind controlled study of primidone in essential tremor: preliminary results. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6342):608.
  31. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol.* 1999;56(4):475–80. doi: 10.1001/archneur.56.4.475.

## References

1. Ivanova-Smolenskaya IA. Drozhatel'nye giperkinezy [Tremors]. In: Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS, editors. *Ekstrapiramidnye rasstroystva: rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu [Extrapyramidal disorders. Handbook of treatment and diagnostic].* Moscow: MEDpress-inform; 2002. p. 264–81 (in Russian).
2. Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology.* 1996;46(5):1200–5.
3. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain.* 2007;130(Pt 6):1456–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm018> 1456-1464.
4. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010;25(5):534–41. doi: 10.1002/mds.22838.
5. Illarionovskiy SN, Ivanova-Smolenskaya IA. Drozhatel'nye giperkinezy: rukovodstvo dlya vrachey [Tremors: Handbook for doctors]. Moscow: Atmosfera; 2011. 360 p. (in Russian).
6. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;64(12):2008–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD>.
7. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, Okun MS, Sullivan KL, Weiner WJ. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;77(19):1752–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd.
8. Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:401–8. doi: 10.2147/NDT.S4795.
9. Koller WC, Roysse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology.* 1986;36(1):121–4.
10. Sasso E, Perucca E, Fava R, Calzetti S. Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13(1):67–76.
11. Findley LJ, Cleaves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(9):911–5.
12. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord.* 2002;17(2):382–6.
13. Gorman WP, Cooper R, Pocock P, Campbell MJ. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(1):64–8.
14. Chang KH, Wang SH, Chi CC. Efficacy and Safety of Topiramate for Essential Tremor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):e1809. doi: 10.1097/MD.0000000000001809.
15. Zalyalova ZA, Latypova GR. Topiramat v lechenii essentsial'nogo tremora [Topiramate in the treatment of essential tremor]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2008;108(11):39–42 (in Russian).
16. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, Koller WC, Schwarzman L, Wu SC, Hulihan JF; Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006;66(5):672–7.



- or Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006;66(5):672–7.
17. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S3–9. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01538.x.
  18. Gálvez-Jiménez N, Hargreave M. Topiramate and essential tremor. *Ann Neurol*. 2000;47(6):837–8. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<837::AID-ANA24>3.0.CO;2-2.
  19. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology*. 2002;59(1):132–4.
  20. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(2):97–103. doi: 10.1097/WNF.0b013e3180d09969.
  21. Findley LJ, Koller WC, editors. *Handbook of tremor disorders*. N.Y.: Marcel Dekker; 1995. 600 p.
  22. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore – Munich: Urban & Schwarzenberg; 1988. p. 225–34.
  23. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J; TRS study group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22(6):833–8. doi: 10.1002/mds.21412.
  24. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:43–55. doi: 10.4137/JCNSD.S6561.
  25. Prokopenko SV, Shanina EG. Diagnostika sostoyaniy vegetativnoy disfunktsii s ispol'zovaniem metoda komp'yuternoy pal'tsevoy tremorografii [Diagnostics of dysfunction of the autonomic nervous system with the use of computer finger tremorography]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* [Annals of clinical experimental neurology]. 2011;5(2):14–7 (in Russian).
  26. Serrano-Dueñas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10(1):29–33. doi: 10.1016/S1353-8020(03)00070-1.
  27. Shubina YuV, Zakharov DV, Mikhaylov VA, Bogacheva VA. Psikhosotsial'nye aspekty i pokazateli kachestva zhizni bol'nykh essentsial'nym tremorom [Psychosocial aspects and quality of life indicators in patients with essential tremor]. *Psikhologiya i pedagogika v XXI veke. Ocherki nauchnogo razvitiya. Ezhemesyachnyy nauchnyy zhurnal. Novosibirsk* [Psychology and Pedagogy in the XXI century. Analytical review of scientific development. Monthly Scientific Journal. Novosibirsk]. 2015;10(18):64–9 (in Russian).
  28. Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Sanchez-Ramos J, Staffetti JF, Sullivan KL. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22(2):279–82. doi: 10.1002/mds.21282.
  29. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology*. 1988;38(5):808–10.
  30. Findley LJ, Calzetti S. Double-blind controlled study of primidone in essential tremor: preliminary results. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):608.
  31. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol*. 1999;56(4):475–80. doi: 10.1001/archneur.56.4.475.

## A study of efficacy of treatment for essential tremor using tremorography

Zakharov D.V.<sup>1</sup> • Yarygina Yu.V.<sup>1</sup> • Mikhaylov V.A.<sup>1</sup> • Bogacheva V.A.<sup>1</sup> • Khublarova L.A.<sup>1</sup>

**Background:** Essential tremor is one of the most prevalent extrapyramidal disorders, while treatment efficacy in such patients remains low. Clinical polymorphism of essential tremor requires a differentiated treatment approach, that should be implemented with consideration of objective tremor parameters. **Aim:** To study efficacy of treatment of essential tremor based on tremorography. **Materials and methods:** We followed up 85 patients with essential tremor (mean age, 69.05 ± 1.2 years) who were treated with anticonvulsants as monotherapy (primidone or topiramate), or with combination treatment with non-selective beta-blockers (propranolol), anxiolytics (hydroxizine, etifoxine) and aminophenylbutyric acid. During the treatment, we assessed changes in functional status by Fahn-Tolosa-Marin Tremor

Severity Scale and by tremorography. **Results:** Under treatment with primidone, there was a decrease in global tremor assessment of postural tremor ( $p=0.036$ ) and of action tremor ( $p=0.001$ ). During treatment with topiramate, there was a decrease in global tremor assessment in all tests performed ( $p<0.0002$ ). Non-specific treatment (anxiolytics) exerted a positive effect on the functional state of patients with essential tremor. **Conclusion:** Tremor amplitude and duration are the objective parameters that define its severity. The treatment guidelines for essential tremor in the elderly patients have been developed.

**Key words:** essential tremor, efficacy of treatment, anticonvulsants, primidone, topiramate

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-336-344

**Zakharov Denis V.** – MD, PhD, Neurologist, Head of Department of Rehabilitation of Psychosomatic Patients<sup>1</sup>

✉ 3 Bekhtereva ul., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 670 02 36. E-mail: zaharov\_dv@mail.ru

**Yarygina Yuliya V.** – MD, Neurologist, Postgraduate Student<sup>1</sup>

**Mikhaylov Vladimir A.** – MD, PhD, Chief Research Fellow, Deputy Director, Chairperson of Department of Rehabilitation of Psychosomatic Patients<sup>1</sup>

**Bogacheva Veronika A.** – MD, Neurologist, Postgraduate Student<sup>1</sup>

**Khublarova Liviya A.** – MD, Neurologist, Department of Rehabilitation of Psychosomatic Patients<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Psychoneurological Research Institute; 3 Bekhtereva ul., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation