

Объективизация эффективности применения противопаркинсонических препаратов в коррекции различных видов тремора

Захаров Д.В., Богачева В.А., Михайлов В.А., Ярыгина Ю.В., Хубларова Л.А.
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева

Резюме. Клиническая неоднородность тремора при болезни Паркинсона предполагает дифференцированный подход в выборе терапии для коррекции двигательных нарушений. В статье рассмотрены варианты применения разных видов противопаркинсонических препаратов в зависимости от вида тремора и давности заболевания у пациентов с болезнью Паркинсона. Приведены достоверные данные об эффективности и целесообразности выбранной терапии в обследуемых группах.

Результаты: На фоне назначенной терапии большинство пациентов отметили улучшение — уменьшение дрожания, улучшение движений.

Изученные нами противопаркинсонические препараты уменьшают тремор покоя, при этом эффект леводопы сопоставим с эффектом АДР, однако с возрастом эффективность АДР снижается, в то время как леводопы возрастает. Наименьшую эффективность при треморе покоя показал ПК-мерц. В лечении постурально-кинетического тремора эффективность холинолитиков была достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах. При недостаточной эффективности противопаркинсонической терапии у пациентов с наличием постурально-кинетического тремора целесообразно назначение к основной терапии других препаратов, обладающих противотреморной активностью: пропранолол, топамакс, примидон и др.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, тремор, лекарственная терапия.

Objectivization of efficiency of antiparkinsonian drug administration in correction of different types of tremor

Zakharov D.V., Bogacheva V.A., Mikhailov V.A., Iarygina I.V., Khublarova L.A.
St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary. Clinical heterogeneity of tremor in Parkinson's disease suggests a differentiated approach in choosing a correction therapy for motor defects. The article focuses on a variety of patterns of antiparkinsonian drug administration depending on the type and duration of tremor in patients with Parkinson's disease. Reliable data on efficiency and advisability of the chosen therapy in the studied groups are provided.

Findings: Most patients noted improvement — reduced tremor, improved movements — during the received therapy.

The studied antiparkinsonian drugs reduce rest tremor, with the effect of levodopa being equivalent to that of dopamine agonists, however, the efficacy of dopamine agonists decreases, and that of levodopa increases, with age. The lowest efficiency in rest tremor was demonstrated by PK-Merz. In treatment of posturo-kinetic tremor cholinolytics proved more potent than in groups 1 and 2. Where antiparkinsonian drugs are not efficient enough in patients with posturo-kinetic tremor, a combined use of basic therapy and other antitremor drugs may be considered, such as propranolol, topamaks, primidon, etc.

Key words: Parkinson's disease, tremor, medication.

Тремор покоя в качестве дебютного симптома встречается примерно у половины больных с болезнью Паркинсона (КЖ) [1] и является одним из основных двигательных нарушений (БП), значимо ухудшающих качество жизни [5]. Лекарственная терапия является основным методом лечения многих нейродегенеративных заболеваний, включая БП. Целью такого лечения является улучшение двигательных функций, уменьшение моторных симптомов болезни, в том числе тремора, и, как следствие, повышение качества жизни пациентов.

Принято считать тремор покоя классическим вариантом дрожательного гиперкинеза в виде тремора покоя, описанного еще Джеймсом Паркинсоном в 1817 году в «Эссе о дрожательном параличе».

Однако на практике мы видим клиническую неоднородность этого симптома при БП [3]. Ряд авторов [6] выделяет 4 разновидности тремора, встречающихся при БП: изолированный тремор покоя 3–6 Гц; сочетание тремора покоя с постуральным или кинетическим тремором той же частоты (40–60%); тремор покоя в сочетании с постуральным или кинетическим тремором более высокой частоты — до 9 Гц (15%); изолированный постуральный или кинетический тремор частотой 4–9 Гц.

При изолированной форме БП (без сочетания с эссенциальным тремором) тремор покоя и постуральный/кинетический тремор должны иметь одинаковую частоту, так как они имеют общую патофизиологию с единым центральным пейсмейкером [4]. Следовательно, более высокая частота

свидетельствует о присоединении другого по этиологии тремора. В отличие от частоты, амплитуда тремора величина более переменная. В.Л. Голубев и Р.К. Магомедова [2] приводят следующие данные: тремор покоя — 107 мВ, постуральный тремор — 221 мВ, кинетический — 103 мВ.

Следует отметить, что характеристики дрожательной формы БП не всегда точны, его оценка часто основана на субъективном мнении специалиста и/или пациента, и в настоящее время оценка воздействия тремора на жизнь пациента и лечение остаются сложными задачами. Учитывая неоднородность клинических проявлений, длительность заболевания, а возможно, и механизмов развития тремора при БП [13–15], можно предположить, что препараты, применяемые при БП, имеют разное влияние как на симптомы заболевания (ригидность, дрожание), так и на различные характеристики дрожательного гиперкинеза. Попытки выделить «симптом-ориентированные» препараты предпринимались давно. Так при лечении пациентов на ранних стадиях БП В.Л. Голубев [1] выделяет леводопу, как наиболее эффективный препарат для уменьшения акинезии, ригидности и тремора покоя. Начальная стадия заболевания сопровождается обычно слабо- или умеренно выраженными клиническими проявлениями, которые, согласно большинству современных рекомендаций [8, 9] вполне успешно можно контролировать не только препаратами L-допы, но и другими дофаминергическими средствами, не содержащими леводопу. А у лиц моложе 60–70 лет следует по возможности добиваться отсрочки её применения.

По субъективным данным (применение рейтинговых шкал, клинические наблюдения) [1], в отношении тремора наиболее эффективными после леводопы считаются холинолитики; чуть менее эффективными агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), а далее по убывающей — амантадины, ингибиторы МАО-*b* и т.д. О.С. Левин [7] также отмечает, что АДР, наряду с препаратами леводопы, являются самыми эффективными препаратами для лечения большинства симптомов при БП, включая тремор покоя. В тоже время исследование «МИРАЖ» продемонстрировало, что динамика выраженности тремора не зависела от изменений дозы леводопы в течение всего исследования. Также с целью уменьшения тремора рекомендуется применять холинолитики, пропранолол, амантадин, а в наиболее резистентных случаях — клозапин [8]. Эффективность терапии в большинстве исследований оценивалась на основе опросников и шкал, т.е. опираясь только на субъективных данных врача-исследователя и/или пациента, без учета качественных и количественных характеристик тремора. Отсутствие инструментального контроля и анализ только субъективных показателей динамики состояния пациентов существенно снижает значимость таких работ в век доказательной медицины.

Нами было проведено исследование, целью которого было оценить эффективность противо-

паркинсонических препаратов с учетом частотно-амплитудных характеристик в коррекции дрожательного гиперкинеза при БП под контролем треморографии.

Материалы и методы

Обследовано 272 пациента в возрасте от 55 до 70 лет с длительностью заболевания БП (от начала первых двигательных нарушений) от 6 месяцев до 2 лет, с преобладанием в клинической картине дрожательного гиперкинеза в виде тремора покоя в сочетании с постурально-кинетическим тремором со средней частотой $5,1 \pm 1,7$ Гц и амплитудой 4–52 мг/мс. До исследования пациенты не получали противопаркинсоническую терапию. Кроме того, тремор также не корректировался другими препаратами.

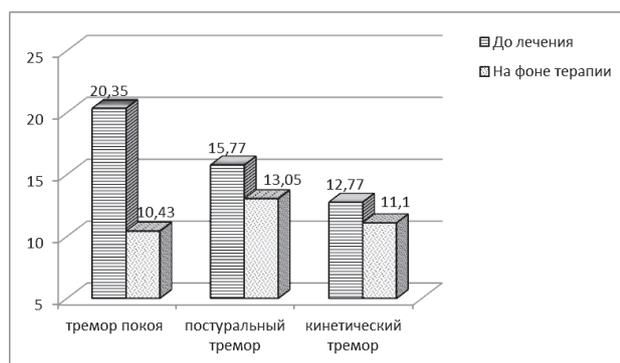
На первом этапе с учетом возраста и противопоказаний пациенты были разделены на 4 группы, получавшие один из четырех препаратов в монотерапии: 1) агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол); 2) препарат L-допы (тидомет форте); 3) холинолитики (акинетон); 4) амантадины (пк-мерц). До начала лечения пациентам проводилась треморография с исследованием частотно-амплитудных характеристик тремора в четырех стандартных пробах: 1) исследование постурального тремора; 2) исследование тремора покоя; 3) тест с использованием «груза» 135 граммов; 4) проведение пальценосовой пробы. Тремография проводилась до лечения и после подобранной терапии. Окончание подбора терапии обуславливалось достижением желаемого результата (практически полное исчезновение тремора), или достижением максимальной терапевтической дозы, или достижением максимально переносимой дозы. Также нами была выделена группа численностью 76 человек, к терапии которых добавлялся пропранолол. Результат также фиксировался треморографией. Всем пациентам проводилась оценка качества жизни до и после лечения с использованием опросника PDQ-39.

Результаты

На фоне назначенной терапии большинство пациентов отметили улучшение — уменьшение дрожания, улучшение движений.

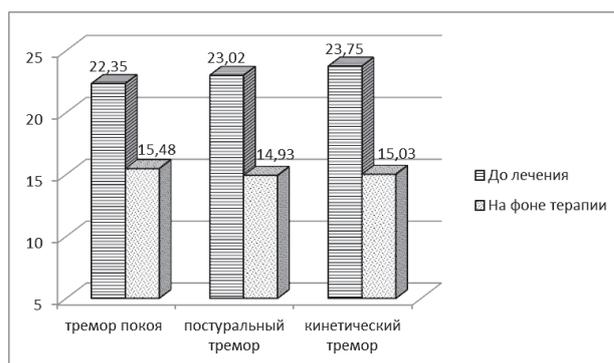
На диаграмме 1 представлены результаты 1-й группы (n=80), получавшей прамипексол в средней дозировке 4,27 мг/сут., при этом 68 пациентов получали прамипексол в максимальной дозировке (4,5 мг/сут.).

Результаты лечения отражают эффективность препарата в отношении всех видов тремора, с преимущественным влиянием на тремор покоя. При детальном анализе полученных результатов, было выявлено, что у пациентов с начальными проявлениями двигательных нарушений (общая брадикинезия 1–2 балла по UPDRS) (n = 41) — отмечалось уменьшение тремора покоя на 45% (на $9,92 \pm 5,03$ мг/мс) от исходного, у пациентов (n = 32) с дли-



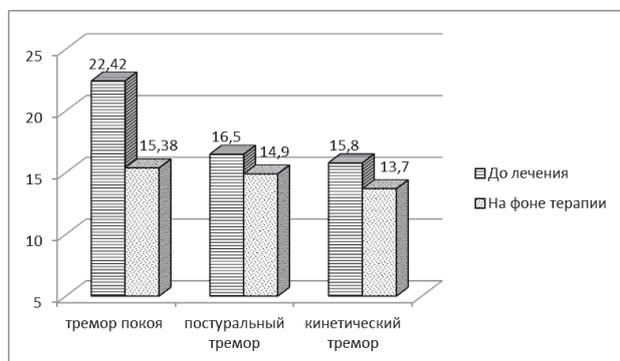
Достоверность различий по сравнению с уровнем до лечения $p < 0,05$.

Диаграмма 1. Изменение амплитуды тремора в процессе лечения прамипексолом



Достоверность различий по сравнению с уровнем до лечения $p < 0,05$.

Диаграмма 3. Изменение амплитуды тремора в процессе лечения акинетоном



Достоверность различий по сравнению с уровнем до лечения $p < 0,05$.

Диаграмма 2. Изменение амплитуды тремора в процессе лечения тидометом форте

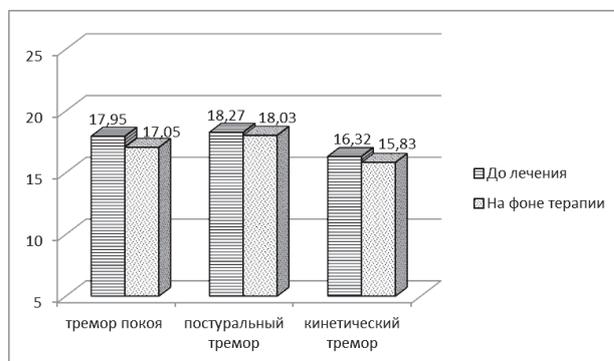


Диаграмма 4. Изменение амплитуды тремора в процессе лечения пк-мерцем

тельностью заболевания более 1 года и (общая брадикинезия 3–4 балла по UPDRS) тремор покоя уменьшился всего на 13–16% (на $3,18 \pm 1,2$ мг/мс), а у 7 пациентов даже увеличился в среднем на 9% (на $3,14 \pm 1,3$ мг/мс). В среднем по группе, при анализе данных безотносительно к давности заболевания, постуральный тремор уменьшился на 16–19% (на $2,72 \pm 5,03$ мг/мс), а кинетический — на 13% (на $1,67 \pm 0,31$ мг/мс).

Полученные данные говорят о достоверной эффективности прамипексола, однако препарат больше ориентирован на пациентов с начальными проявлениями двигательных нарушений и преимущественно тремором покоя. Кроме того эффективность препарата снижается в старшей возрастной группе и при увеличении стажа заболевания. Также, следует помнить, что высокую эффективность прамипексола нельзя экстраполировать на все АДР в связи с разной аффинностью препаратов к разным дофаминовым рецепторам.

На диаграмме 2 приведены результаты 2-й группы пациентов ($n=82$), получавших леводопу (тидомет форте) в средней суточной дозировке леводопы в группе 750 мг/сут.

Препарат оказывает большее влияние на тремор покоя. Амплитуда этого вида тремора на фоне лечения уменьшилась в среднем на 32–36% (на $7,04 \pm 3,25$ мг/мс), причем более значимое уменьшение дрожательного гиперкинеза — на 40–42% (на $13,25 \pm 4,46$ мг/мс) отмечалось у пациентов, длительность заболевания которых была более 1 года (51 человек), со средней суточной дозировкой леводопы до 750 мг. Постурально-кинетический тремор уменьшился на 10–11% (на $1,6 \pm 1,2$ мг/мс). Большая эффективность препарата отмечена у пациентов старшей возрастной группы и с большей длительностью заболевания.

На диаграмме 3 приведены данные 3-й группы пациентов ($n=71$), получавших акинетон в средней дозировке в группе 5,29 мг/сут. 46 пациентов получали акинетон в максимальной дозировке, у остальных пациентов (35% респондентов) титрация дозировки ограничивалась появлением побочных эффектов. Учитывая возрастание побочных эффектов холинолитиков у пациентов старшей возрастной группы [1], акинетон назначался пациентам до 65 лет.

В этой группе у большинства респондентов ($n=57$) отмечалось значимое уменьшение всех видов тремора — на 29-32% ($6,87 \pm 4,34$ мг/мс).

Акинетон, в отличие от других препаратов, показал большую эффективность в отношении постурального и кинетического видов тремора. Вместе с тем, в отношении тремора покоя холинолитики показывают также высокую эффективность, однако их применение ограничивается серьезными побочными эффектами.

На диаграмме 4 приведены результаты 4-й группы пациентов ($n=39$), которые получали ПК-мерц в средней суточной дозировке в группе 551,28 мг/сут. При анализе полученных результатов, было выявлено, что тремор покоя в группе в среднем уменьшился на 5% (на $2,05 \pm 1,9$ мг/мс), однако у 9 человек отмечено увеличение амплитуды тремора на 2%. На диаграмме 4 также можно видеть, что препарат не оказал значимого влияния на дрожательный гиперкинез.

Полученные данные не достигают степени достоверности. Субъективно пациенты отмечали некоторое улучшение, однако незначительное.

Из общей группы пациентов ($n=272$) были выделены 76 человек с тремором покоя в сочетании с выраженным постурально-кинетическим тремором и недостаточным ответом на противопаркинсоническую терапию. Частотно-амплитудные характеристики в группе: средняя частота тремора покоя — $4,4 \pm 0,6$ Гц, амплитуда колебалась от 12 до 52 мг/мс, средняя частота постурально-кинетического тремора — $6,2 \pm 1,7$ Гц, амплитуда колебалась от 6 до 43 мг/мс. К основной терапии таких пациентов был добавлен пропранолол в средней дозировке 92,0 мг/сут. Титрация дозировки заканчивалась при получении желаемого результата или ограничивалась появлением побочных эффектов. В группе наблюдалось уменьшение амплитуды тремора покоя еще на 15%, а постурально-кинетического тремора — на 62%.

Полученные данные говорят о достаточно высокой эффективности пропранолола в первую очередь в отношении постурально-кинетического тремора. Однако применение β -блокаторов ограничивается побочными эффектами.

Частотные характеристики в группах на фоне лечения значимо не изменились.

Обсуждение и выводы

Все указанные противопаркинсонические препараты уменьшают тремор покоя, при этом эффект леводопы сопоставим с эффектом АДР (прамипексолом). На фоне прогрессирования заболева-

ния и увеличения возраста респондентов старше 65 лет эффективность АДР снижается, в то время как эффект на фоне применения леводопы становится более значимым. Наименьшую эффективность при треморе покоя показал ПК-мерц. В отличие других исследований, проанализированных в современных публикациях [1, 7], холинолитики в применяемых дозировках не показали большей эффективности при треморе покоя, чем прамипексол. В лечении постурально-кинетического тремора эффективность холинолитиков была достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах, тем не менее их назначение ограничено из-за увеличения побочных эффектов, особенно в старшей возрастной группе. Отмеченное нами в отдельных случаях некоторое увеличение тремора на фоне приема прамипексола и ПК-мерц, вероятно, связано с уменьшением мышечного тонуса и, вероятно, при наращивании терапии привело бы к удовлетворительному результату.

Основываясь на данных нашего исследования, в лечении дрожательного гиперкинеза болезни Паркинсона у пациентов необходимо учитывать вид тремора, возраст пациента и давность дебюта двигательных симптомов.

Молодым пациентам с начальными проявлениями двигательных нарушений с тремором покоя рекомендована инициация терапии с прамипексолом, а при невозможности назначения этого препарата и/или преобладании постурального/кинетического тремора, с холинолитиков. При недостаточном эффекте возможна комбинация этих препаратов или добавление леводопы.

У пациентов старшей возрастной группы с тремором покоя применение холинолитиков оправдано по эффективности, но существенно ограничено побочными эффектами. Лечение следует начинать с прамипексола. Учитывая снижение эффективности препарата по мере увеличения возраста пациента и стажа заболевания, целесообразна комбинация с препаратами леводопы.

При недостаточной эффективности противопаркинсонической терапии у пациентов с наличием постурально-кинетического тремора — т.е. тремора, возникающего при активном напряжении мышц (произвольное поддержание позы против силы гравитации), при выполнении произвольного движения (целенаправленные движения), особенно если его частота достигает 7–8 Гц целесообразно назначения к основной терапии других препаратов, обладающих противотреморной активностью: пропранолол, топамакс, примидон и др.

Таким образом, клиническая неоднородность тремора предполагает дифференцированный подход в выборе терапии.

Литература

1. Голубев В.Л. Алгоритм лечения ранних стадий болезни Паркинсона // *Атмосфера. Нервные болезни*. — Неврологический алгоритм. — 2005. — № 4. — С. 9–12.
2. Голубев В.Л., Магомедова Р.К. Спектральный анализ вариабельности частотно-

амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2006. — Т. 106, № 1. — С. 43–48.

3. Залялова З.А. Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона // *Болезнь Паркинсона и расстройства движений* / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. — М.: НЦН РАМН — 2011. — С. 55–59.
4. Залялова З.А. Что мы знаем о треморе // *Врач*. — 2011. — №14. — С. 7–11.
5. Качество жизни пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона / Д.В. Захаров, В.А. Богачева, В.А. Михайлов, Ю.В. Шубина // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. — 2015. — № 1. — С. 33–37.
6. Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы//*Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению* / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. — М.: МЕДпресс-информ. — 2002. — 608 с.
7. Левин О.С., Датиева В.К. Тремор при болезни Паркинсона: особенности феноменологии и лечения // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. — 2014. — № 3. — С. 14–19.
8. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона (G20) // *утв. Минздравсоцразвития РФ 14.01.2005*. — 217 с.
9. Recommendations EFNS/MDS-ES for the diagnosis of Parkinson's disease / A. Berardelli, G.K. Wenning, A. Antonini et al. // *European Journal of Neurology*. — 2013. — Vol. 20. — P. 16–34.
10. Berendse H.W., van Laar T. Tremor // *Parkinsonism and Related Disorders* / Ed. by E.Ch. Wolters, T. van Laar, H.W. Berendse. — Amsterdam: VU University Press. — 2007. — P. 309–325.
11. Findley L.J. Handbook of Tremor Disorders / L.J. Findley, W.C. Koller (eds.). — New York: Marcel Dekker. — 1995. — 575 p.
12. Lyons K.E. Handbook of Essential Tremor and other Tremor Disorders / K.E. Lyons, R. Pahwa (eds.). — Boca Raton: Francis Group. — 2005. — 416 p.
13. Pollok B. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor / B. Pollok., H. Makhloufi, M. Butz et al. // *Mov. Disord.* — 2009. — Vol. 24, № 1. — P. 91–98.
14. Raethjen J. Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor / J. Raethjen, R.B. Govindan, M. Muthuraman et al. // *Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 120. — P. 1866–1872.
15. Timmer J. A test for a difference between spectral peak frequencies / J. Timmer, M. Lauk, W. Vach., C.H. Lücking // *Comp. Stat. Data Analysis*. — 1999. — № 30. — P. 45–55.

References

1. Golubev V.L. Atmosfera. Nervnye bolezni. Nevrologicheskii algoritm, — 2005. № 4. — P.9–12.
2. Golubev V.L., Magomedova R.K., Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakov. — 2006. — T. 106. — P. 43–48.
3. Zalyalova Z.A. Drozhatel'nye fenotipy bolezni Parkinsona, Bolezn' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii [Parkinson's disease and movement disorders], Moscow: NTsN RAMN. — 2011. — P. 55–59.
4. Zalyalova Z.A., *Vrach*. — 2011. — № 14. — P.7–11.
5. Zakharov D.V., Bogacheva V.A., Mikhailov V.A., Shubina Yu.V., *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii*. — 2015. — № 1. — P. 33–37.
6. Ivanova-Smolenskaya I.A. Drozhatel'nye giperkinезы, Ekstrapiramidnye rasstroistva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu [Extrapyramidal disorders: Guide on diagnosis and treatment], Moscow: MEDpress-inform. — 2002. — 608 p.
7. Levin O.S., Datieva V.K., *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. — 2014. — № 3. — P. 14–19.
8. Protokol vedeniya bol'nykh. Bolezn' Parkinsona (G20), *Utv. Minzdravsotsrazvitiya RF*. — 14.01.2005. — 217 p.
9. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A., et al. Recommendations EFNS/MDS-ES for the diagnosis of Parkinson's disease. — *European Journal of Neurology*. — 2013. — Vol. 20. — P. 16–34.
10. Berendse H.W., Laar T. van. Tremor, Parkinsonism and Related Disorders, Amsterdam: VU University Press. — 2007. — P. 309–325.
11. Findley L.J. Handbook of Tremor Disorders, N.Y.: Marcel Dekker. — 1995. — 575 p.
12. Lyons K.E. Handbook of Essential Tremor and other Tremor Disorders, Boca Raton: Francis Group. — 2005. — 416 p.
13. Pollok B., Makhloufi H., Butz M., et al. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. — *Mov. Disord.* — 2009. — Vol. 24. — P. 91–98.
14. Raethjen J., Govindan R.B., Muthuraman M., et al. Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor. — *Clin. Neurophysiol.* — 2009. — Vol. 120. — P. 1866–1872.
15. Timmer J., Lauk M., Vach W., Lücking C.H. A test for a difference between spectral peak frequencies. — *Comp. Stat. Data Analysis*. — 1999. — № 30. — P. 45–55.

Сведения об авторах

Захаров Денис Валерьевич — к.м.н., врач-невролог, заведующий отделением реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: zaharov_dv@mail.ru.

Богачева Вероника Андреевна — врач-невролог, аспирант НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: ronika1988@mail.ru

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., врач-невролог, главный научный сотрудник НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Ярыгина Юлия Владимировна — врач-невролог, аспирант НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: judidu@rambler.ru

Хубларова Ливия Артуровна — врач-невролог отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: liviya_a@mail.ru.