

В. А. Гриб
ЕСЕНЦІЙНИЙ ТРЕМОР. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В. А. Гриб
ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

V. A. Gryb
ESSENTIAL TREMOR. LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH

Узагальнені дані літератури про варіанти класифікації, патогенез тремору та есенційного тремору зокрема, про поширеність та клініко-диференціальні особливості, а також протокол лікування тремору Мінора. Розглянуто проблему нейродегенерації у хворих з есенційним тремором. Подано і проаналізовано власне клінічне дослідження з оцінки ефективності анаприліну та «Топіромаксу» у хворих з есенційним тремором. Проведено диференціацію есенційного тремору та тремору при хворобі Паркінсона. Зроблено висновок про ефективність обох препаратів, але більшу безпеку з мінімальним спектром побічних властивостей продемонстрував «Топіромакс».

Ключові слова: есенційний тремор, диференціальний діагноз, лікування, «Топіромакс».

Обобщены данные литературы о вариантах классификации, патогенезе тремора и эссенциального тремора в частности, о распространенности и клинико-дифференциальных особенностях, а также протоколе лечения тремора Минора. Рассмотрена проблема нейродегенерации у больных с эссенциальным тремором. Представлено и проанализировано собственное клиническое исследование по оценке эффективности анаприлина и «Топиромакса» у больных с эссенциальным тремором. Проведена дифференциация эссенциального тремора и тремора при болезни Паркинсона. Сделан вывод об эффективности обоих препаратов, но большую безопасность с минимальным спектром побочных свойств продемонстрировал «Топиромакс».

Ключевые слова: эссенциальный тремор, дифференциальный диагноз, лечение, «Топиромакс».

Literature on variations of classification of pathogenesis tremor and essential tremor in particular have been summarized, also the prevalence, clinical and differential features and the protocol of Minor's tremor treatment was reviewed. The problem of neurodegeneration in patients with essential tremor was reviewed. Own clinical studies of evaluation of the anaprilin and "Topiromax" effectiveness in patients with essential tremor have been presented and analyzed. The differentiation between essential tremor and tremor in Parkinson's disease has been made. In conclusion it must be stressed that both drugs are effective, but "Topiromax" turned to be safer with minimal side-spectrum properties.

Keywords: essential tremor, differential diagnosis, treatment, "Topiromax".

Навіть для досвідченого невролога тремор інколи становить важку «діагностичну головоломку». Це є найпоширеніша форма гіперкінезу, що має дуже простий «руховий малюнок», при якому встановлення етіологічного діагнозу викликає у клініциста утруднення, оскільки клінічна картина тремору може виникати при ураженні нервової системи від кори мозку до периферичного нерва; при ендокринних, соматичних захворюваннях і різних інтоксикаціях. Загалом виокремлюють два основних типи тремору — фізіологічний і патологічний (рис. 1).

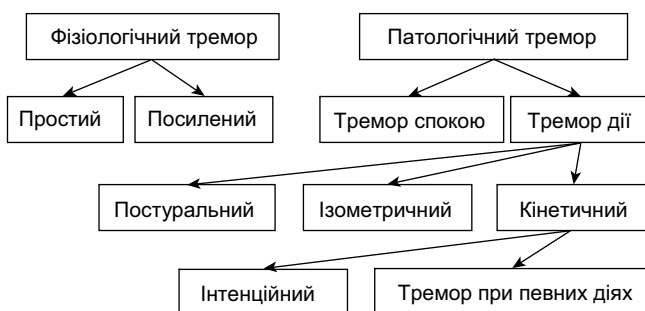


Рис. 1. Феноменологічна класифікація тремору

Відповідно до консенсусу Міжнародної спілки з вивчення рухових розладів (1998), тремор — це ритмічні, мимовільні коливальні рухи (осциляції) частини тіла, які можна класифікувати відповідно до обставин, за яких вони виникають [6], що є основою клінічного аналізу.

© Гриб В. А., 2014

Діагностичну цінність мають 3 види патологічного тремору, які виникають при таких обставинах: в спокою (*тремор спокою*), на тлі активного статичного напруження м'язів при підтримці пози, протидії силі земного тяжіння (*постуральний тремор*), при цілеспрямованих рухах (*інтенційний тремор*). Тремор може бути складовою різних неврологічних захворювань (табл. 1).

Оскільки в рутинній практиці має значення обставина, за якою виникає тремор (в спокою, під час протидії силі тяжіння чи власне під час дії), переважання того чи іншого виду тремору (спокою, постурального, інтенційного) визначає ще і його синдромальну класифікацію [5] (табл. 2).

Розпізнавання феноменології тремору є основою для діагностики його специфіки, а в подальшому — і нозології, з визначенням лікувальної тактики.

Існують певні стани, які нагадують за «руховим малюнком» тремор, але виходячи з дефініції, до нього такі не належать:

1. Ритмічний міоклонус (корковий тремор) — проявляється розмашистими рухами рук і тулуба, амплітуда коливань може досягати кількох сантиметрів. Тремтіння виникає при русі, а зникає при повному розслабленні. Щоб припинити тремор, хворому доводиться сісти або лягти на руку. Така картина виникає при хворобі Вільсона, розсіяному склерозі, патології стовбура головного мозку, а також при судинних захворюваннях, після черепно-мозкової травми.

2. Астеріксис — це вид тремору, який проявляється швидкими, великорозмашистими, аритмічними, «пурхаючими» рухами. Виникає в м'язах, які перебувають у стані тривалого скорочення: наприклад, при витягуванні рук

вперед та тильному згинанні китиць і пальців відбуваються швидкі нерегулярні згинальні рухи. Вперше цей розлад було описано у пацієнтів з печінковою енцефалопатією.

3. Парціальна епілепсія.

4. Пізня дискінезія — гіперкінез, найчастіше хорей-формний, який розвивається на тлі тривалого застосування лікарських засобів, які блокують дофамінові рецептори. Стереотипії (варіант пізньої дискінезії) — стійке повторення руху без певної мети.

Таблиця 1

Тремор як складова захворювань

| | |
|-------------------------------------|--|
| Спадково-дегенеративні захворювання | хвороба Паркінсона, ювенільний паркінсонізм; мультисистемна атрофія; есенційний тремор; хвороба Вільсона — Коновалова; палідонігральна дегенерація; хорея Гентінгтона; хвороба Фара та ін. |
| Захворювання мозку різної етіології | інфекційні та інші запальні захворювання (розсіяний склероз, нейросифіліс та ін.); об'ємні процеси |
| Дисметаболичні захворювання | гіпертиреоз; гіпомагніемія; гіпонатріемія; гіпоглікемія; гіпоціанкоболамінемія; печінкова енцефалопатія |
| Периферичні невропатії | аміотрофія Шарко — Марі; синдром Гійєна — Баре; хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія; діабетична поліневропатія; спинальна аміотрофія |
| Ятрогенні чинники: | такі, що діють на ЦНС (метоклопрамід, кокаїн, нейролептики, антидепресанти, літій, алкоголь); симпатоімітики (кофеїн, дофамін, теофілін); кортикостероїдні препарати; інші (вальпроати, тиреоїдні гормони, цитостатики) |
| Інші чинники | стрес, холодний чинник, втома, відміна кокаїну, алкоголю та ін. |

Таблиця 2

Синдромальна класифікація тремору

| Тремор | спокою | постуральний | інтенційний |
|------------------------------|--------|--------------|-------------|
| Фізіологічний | — | * | * |
| Есенційний | * | ** | * |
| Дистонічний | * | ** | ** |
| Паркінсонічний | ** | * | * |
| Мозочковий | — | * | ** |
| Рубральний (тремор Холмса) | ** | * | ** |
| Невропатичний | — | ** | * |
| Медикаментозний та токсичний | * | * | * |
| Психогенний | — | ** | * |

Примітка: * — виявляється; ** — виражений

На сьогодні відомо два механізми тремору: центральний та периферичний. Патогенетичним підґрунтям тремору у разі центрального механізму є патологічні синхронні розряди груп нейронів центральної нервової системи («пейсмейкерів» ритму) в таламусі, базальних гангліях, мозочку, нижніх олівах [23], а також сенсомоторній корі [8]. За даними позитронно-емісійної томографії стало відомо, що мозочкова активація присутня майже при всіх формах тремору. Джерелом ритмічної активності у разі периферичного механізму є зміни на сегментарному рівні, що призводять до порушення рефлексу на «розтягнення», а це в свою чергу — до осциляції веретен м'язів [5, 8].

Хвороба Паркінсона (ХП) та есенційний тремор (ЕТ) — захворювання, в клінічній картині яких найчастіше спостерігається тремор. Слід диференціювати ці нозології для встановлення коректного діагнозу і призначення відповідного лікування, тому що лікарські препарати, які можуть допомогти при ХП, не ефективні при ЕТ. У 30—50 % випадків ХП діагностується помилково замість ЕТ [14], при цьому хворі на теренах нашої країни можуть роками безпідставно вживати циклодол. Особливої уваги потребують пацієнти, у яких поряд із постуральним й інтенційним тремором спостерігається тремор спокою. Відмічено, що у 2—19 % випадків у хворих з ЕТ було діагностовано ХП, а у 10 % пацієнтів з ХП мали в родині хворих з ЕТ. Fekete R. and Jankovic J. (2011) наводять переконливі докази того, що у деяких пацієнтів «чистий» ЕТ в подальшому діагностується як ХП, біологічна природа чого не зовсім зрозуміла [12]. Крім того, не зрозуміло, які при цьому чинники можуть впливати на розвиток ХП у цих хворих. Згідно з результатами дослідження, пацієнти з комбінацією ЕТ-ХП в цілому мають повільніше прогресування і більш сприятливий довготривалий прогноз, ніж з «чистою» ХП. Отже, ці науковці пропонують виокремити ще одну форму рухових розладів — ЕТ-ХП, що радять враховувати при формуванні дизайну під час проведення рандомізованих досліджень.

ЕТ вперше був описаний Джоном Паркінсоном у 1817 році при диференціальному діагнозі між паркінсонізмом і тим, що пізніше було названо ЕТ. Перший систематичний опис ЕТ був поданий майже 125 років тому Dana C. L. (1887), який визначив його спадковий характер, назвавши це «руховим неврозом» [4].

Міжнародною спілкою з вивчення рухових розладів визначено ЕТ (G25.0) як білатеральний, у більшості випадків симетричний постуральний і кінетичний тремор, що залучає китиці та передпліччя, який є помітним і постійним, і при якому немає інших причин, що пояснюють походження тремору [6]. Тут же вказано про доцільність лікування пацієнтів з підозрою на ЕТ, навіть якщо тремор у хворого не зовсім відповідає його визначенню.

Інші назви захворювання — тремор сімейний, тремор ідіопатичний, тремор спадковий, тремор ідіопатичний доброякісний, тремор есенційний доброякісний, тремор Мінора, названий на честь російського вченого Мінора, який вперше детально описав його у 1930 році. ЕТ не впливає на тривалість життя, але порушує соціальну активність і знижує самооцінку, а інколи й інвалідизує, що ставить під сумнів його доброякісність. Хоча ЕТ вважається переважно дистресорним, а не інвалідизуючим захворюванням.

ЕТ є більш поширеним, ніж інші широко розповсюджені неврологічні захворювання, навіть такі як епілепсія, інсульт і розсіяний склероз [24], а також ХП [22]. У США зареєстровано близько 10 мільйонів випадків ЕТ, що приблизно в 20 разів більше, ніж ХП. За даними мета-аналізу 28 досліджень ЕТ, його поширеність складає 0,9 — 2,2 % в загальній популяції, до 6 % — серед людей, старших за 65 років, і 21,7 % — старших за 95 років [19]. Є дані про високий ризик ЕТ у родичів, хворих на ХП [14].

Когортне дослідження показало низький рівень ризику розвитку ЕТ серед завязяти курців [18] та людей, що вживають вино [28], що підтверджує нейропротекторні ефекти вина і, що є досить дивним, припускає такі ж проєктивні ефекти нікотину.

Раніше вважалось, що ЕТ є захворюванням з винятково аутосомно-домінантним типом спадкування. Ідентифіковані локуси в генах 3q 13 (*190300, 3q13, гени FET1, ETM1) і 2p25-P22 (*602134, ген ETM2). Але більш свіжі дослідження демонструють неменделєвський тип спадкування даної нозології у 40—50 %, що включає хромосомні аберації, імпринтинг, появу нових мутацій, експансію (інсерції) повторюваних нуклеотидних послідовностей [7].

ЕТ, ймовірно, є результатом аномально функціонуючих центральних осциляцій в межах вже зазначених нейрональних петель, зокрема так званого трикутника Молларе (*Guillain-Mollaret triangle*), що охоплює зубчате, коркоподібне і кулясте ядра мозочка, дрібноклітинну частину червоного ядра і нижні оливи [21]. Хоча результати останнього посмертного морфологічного дослідження свідчать про відсутність структурних змін в нижніх оливах мозку у померлих як з ЕТ, так і без тремору [26].

Підвищення активності таламусу, що виявляється у хворих з ЕТ при позитронно-емісійній томографії (ПЕТ), а також позитивний ефект деструкції або високочастотної стимуляції вентролатерального ядра таламусу (зона мозочкової проєкції), вказують на важливу роль таламусу в патогенезі гіперкінезу. Але таламус, мабуть, є не генератором тремтіння, а швидше «єдиним кінцевим шляхом» у патогенезі будь-якого типу тремору, що сприяє його посиленню через таламокортикальні кола. Інактивація ядра перериває поширення оливоцеребелярних осциляцій на моторні зони Корбі. Ймовірно, залучаються позамозочкові рухові системи, зокрема, бліда куля [3].

Можливими причинами гіперактивності нейронів, що є причиною осциляцій, вважаються змінені властивості їх мембран, ослаблення гальмівних ГАМК-ергічних церебелооливарних впливів, зміна серотонінергічних впливів.

Останні морфологічні дослідження [13, 17] дозволили віднести ЕТ до нейродегенеративних захворювань, ґрунтуючись на систематизації низки досліджень: виявлені патологічні зміни в корі мозочку, у тому числі втрата волокон Пуркін'є, так звані «торпеди» — набубнявілі або набряклі аксони клітин Пуркін'є. При розтині мозку спостерігались тільця Леві в блакитній плямі, але не в інших структурах мозку, як при ХП. Норадренергічні нейрони блакитної плями закінчуються в розгалужених дендритів Пуркін'є, які є ГАМК-ергічними і чинять інгібуючий вплив на нейрони зубчастого ядра та інші компоненти трикутника Молларе [17].

Хоча є й протилежна думка щодо нейродегенерації при ЕТ. Deuschl G., Elble R. (2009) заперечують її наявність,

пояснюючи це збереженням нюху у пацієнтів з ЕТ, що як правило є маркером нейродегенеративного процесу.

Помилковим є припущення, що ЕТ — предиктор ХП, підтвердженням чого є результати, отримані при посмертному дослідженні мозку померлих, які страждали на ЕТ, інші — на ХП та у померлих без ЕТ та ХП, які склали контрольну групу [2]. Порівнювали вміст стріарної тирозингідроксилази, маркера допамінергічних нейронів, рівень якого не відрізнявся при ЕТ і в контролі; вміст допамін-β-гідроксилази, маркера норадренергічних нейронів, у блакитній плямі, рівень якого вірогідно не відрізнявся в жодній з трьох груп; а також парвалбуміну, маркера активності ГАМК-ергічних нейронів мозку, рівень якого був знижений при ЕТ. Це дозволило науковцям зробити висновок, що активність ГАМК-ергічної системи при ЕТ знижена, а допамінергічної — в нормі, що заперечує зв'язок ЕТ з ХП. Про це свідчить і ефективність ГАМК-ергічних препаратів (гексамідину, топірамату). Isaias I. U. et al. (2010), провівши дослідження активності транспорту дофаміну у смугасте тіло методом однофотонної комп'ютерної томографії (SPECT) при ЕТ та ХП порівняно зі здоровими особами, не спостерігали змін у хворих з ЕТ. Проте, відмічений легко виражений розлад транспорту допаміну в хвостатому ядрі при ЕТ, на думку авторів, міг би сприяти тремору [13].

Діагноз ЕТ встановлюється відповідно до клінічних критеріїв, запропонованих the Tremor Investigation Group [6].

Критерії діагностики ЕТ:

- Двосторонній постуральний тремор з/без кінетичного тремору, що залучає китиці та передпліччя, який помітний неозброєним оком і є постійним;
- Тривалість тремору більше 5 років;
- Зазвичай — тремор рук, але можуть залучатися голова, язик і гортань, ноги.

Критерії виключення ЕТ:

- Наявність інших неврологічних симптомів, крім тремору та симптому Фромена (ефект «зубчастого колеса»);
- Наявність причин, які можуть підсилити фізіологічний тремор;
- Вплив треморогенних препаратів (наприклад, аміодарон, бронходилататори, цинаризин, циклоспорин А, флуоксетин, метилфенідат, метоклопрамід, нейролептики, ніфедипін, прокаїнамід, теофілін, трициклічні антидепресанти, вальпроєва кислота);
- Травма нервової системи в трьохмісячний період до появи тремору;
- Психогенії.

Не існує чітко визначеної класифікації ЕТ. Deuschl G., Elble R. (2009) запропонували класифікувати ЕТ таким чином:

1. Спадковий ЕТ.
2. Спорадичний ЕТ (до 65 років).
3. Сенильний ЕТ (після 65 років).

Сенильний ЕТ може бути зумовлений як вік-асоційованими змінами мозку, так і коморбідною патологією, а також дією медикаментів, які використовувались для лікування цих захворювань. Слід відзначити, що початок ЕТ у людей похилого віку може асоціюватися зі швидко прогресуючою деменцією [20].

Для клініки ЕТ характерним є постуральний, менш виражено — інтенційний тремор, пізніше може приєдну-

ватися тремор спокою. Можлива атаксія з порушенням тандемної ходи [25] і немоторні прояви (помірний когнітивний дефіцит) [16].

Обстеження хворих з тремором повинно включати ретельний анамнез. Слід визначити час, що минув від появи симптомів; чинники, які посилюють або полегшують стан; сімейний анамнез тремору чи інших неврологічних розладів; необхідно розпитати про наявність супутніх симптомів (розлади ходи або порушення координації). Треба з'ясувати питання про супутні захворювання та які ліки приймає хворий.

При фармакологічних дослідженнях в першу чергу звертає на себе увагу чутливість хворих з ЕТ до алкоголю, який впливає на оливо-мозочково-оливарну нейрональну петлю, вибірково взаємодіючи з різними іонними каналами рецепторів і нейромедіаторами [1]. За даними ПЕТ, етанол зменшує перфузію мозочка, посилюючи перфузію в ділянці нижніх олив. Обмеження надходження збудливої імпульсації в мозочкову кору може призводити до розгальмовування глибинних ядер мозочка і посилення ГАМК-ергічних впливів на нижні оливи, що спричиняє десинхронізацію нейронів нижніх олив і зменшує оливарні осциляції. Тремор — не єдиний симптом, на прояви якого може впливати алкоголь у хворих з ЕТ. Спостерігалось також покращання тандемної ходи через 30 хвилин після прийому 0,25 мл 10 % алкогольного напою [15]. Слід нагадати, що тандемна хода — це хода по лінії, коли пацієнт ставить стопи щільно одна поперед іншою. А труднощі з тандемною ходою є добре відомою особливістю при ЕТ, відповідно до гіпотези про мозочкову дисфункцію [25].

Малюнок спіралі Архімеда використовують, щоб візуально оцінити інтенсивність тремору. Тест на зображення спіралі Архімеда є частиною рутинної клінічної оцінки тремору та інструментом у клінічних випробуваннях з метою оцінки ефективності терапії [10] (рис. 2).

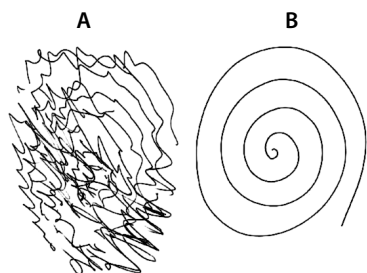


Рис. 2. Тест на зображення спіралі Архімеда (А — при ЕТ, В — контроль) [23]

Під нашим спостереженням впродовж 2012—2013 рр. перебували 42 пацієнти з ЕТ та 18 хворих на ХП, тремтливий синдром (1 стадія за шкалою Хен — Яр), клінічна характеристика яких наведена в таблиці 3.

Початок захворювання у хворих із сімейним анамнезом складав 15—23 роки, при спорадичному типі — біля 40 років, так званий сенильний тип ЕТ спостерігали у 4 (9,5 %) пацієнтів після 65 років. Виявилось, що 2 (4,5 %) пацієнти відмічали тремор ще у дитячому віці, причому його прогресування було дуже повільним в обох випадках. Частіше тремор починався асиметрично, з домінуючої руки.

Таблиця 3

Клінічна характеристика досліджуваних хворих

| Характеристика | Хворі з ЕТ | Хворі на ХП |
|---|---|------------------------------|
| Кількість хворих (ч/ж) | 42 (18/24) | 18 (7/11) |
| Сімейний анамнез | 14 (33,3 %) | 1 (5,5 %) |
| Тремор | | |
| — локалізація | білатерально, асиметрично — 24 (57,1 %) | гемітремор |
| — характер: постуральний інтенційний спокою | 42 (100 %) 24 (57,1 %) 6 (14,3 %) | 1 (5,6 %) — 18 (100 %) |
| — частота | висока | низька |
| — амплітуда | низька | висока |
| — тремор голови | 7 (16,7 %) | — |
| Мозочкова дисфункція | | |
| Дисдіадохокінез | 3 (7,1 %) | — |
| Порушення тандемної ходи | 26 (61,9 %) | 1 (5,5 %) |
| Гіпосмія | 1 (2,4 %) | 12 (66,7 %) |
| Тривожність | +++ | + |
| Депресія | +/- | ++ |
| Позитивний тест з алкоголем | 39 (92,8 %) | 2 (11 %) |

Крім тремору рук, у 7 (17 %) пацієнтів спостерігали й тремор ніг, у 3 (7 %) — голосу, у 4 (9,5 %) — губ і підборіддя, у 1 (2,4 %) — тулуба, а у 11 (26 %) хворих, серед яких були тільки жінки, відмічався тремор голови.

При яскраво вираженому треморі дії у 6 (14,3 %) пацієнтів з'являвся тремор спокою. В основному тривалість захворювання у них була більше 20 років, у одного з них, крім симетричного постурального й інтенційного тремору, спостерігали також і тремор спокою однієї руки з іпсилатеральним ахейрокінезом (крім ЕТ, з часом йому було встановлено діагноз ХП).

З'ясували, що амплітуда тремору у хворих з ЕТ зменшувалась через 15—30 хвилин після вживання незначної кількості алкоголю, а через 12—24 годин ступінь тремору відновлювалась до вихідного. Деякі пацієнти вказували, що з плином часу ефект алкоголю послаблювався і поступово зникав. Один з хворих повністю відмовився від вживання спиртних напоїв, пояснивши, що алкоголь хоч і призводив до абсолютного зникнення тремору, натомість впродовж наступних 2 тижнів тремор був настільки вираженим, що перешкодив самообслуговуванню.

Фармакотерапія ЕТ — в основному симптоматична, спрямована на зменшення тремору. Лікування повинно бути адаптоване до рівня дискомфорту/інвалідації пацієнта. Головне, на наш погляд, переконати пацієнта, що це не ХП, заспокоїти його. Якщо тремор порушує побутову та соціальну адаптацію, призначають лікування.

Американська академія неврології у 2011 році обновила **рекомендації з лікування ЕТ**, видані у 2005 році [11]:

■ Ефективність пропранололу і примідону є встановленою (рівень А).

■ Альпрозолам, атенолол, габапентин (монотерапія), соталол і топірамат, ймовірно, є ефективними (рівень В).

■ Застосування надололу, німодипіну, клоназепаму, ботулотоксину А, глибокої стимуляції мозку і таламотомія, ймовірно, ефективні (рівень С).

■ Недостатньо даних для того, щоб рекомендувати або не рекомендувати проводити таламотомію за допомогою гама-ножа (рівень U).

Паралельно внесені зміни, відповідно до яких:

■ Леветирацетам і 3,4-діамінопіридин, ймовірно, не зменшують тремор кінцівок при ЕТ і не повинні розглядатися як можлива терапія (рівень В).

■ Флунаризин, ймовірно, неефективний у лікуванні тремору при ЕТ і не може розглядатися як можлива терапія (рівень С).

■ Недостатньо даних для того, щоб рекомендувати або не рекомендувати використання прегабаліну, зонізаміду або клозапіну для лікування ЕТ (рівень U).

Ефективність пропранололу, неселективного β -адреноблокатора, зумовлена зменшенням глікогенолізу в скелетних м'язах, що сприяє їх релаксації, зменшенню осциляцій міофібрил, а відтак — і тремору. Отже пропранолол впливає на периферичні механізми тремору. В літературі є припущення про можливий ефект пропранололу і на центральні механізми — церебелярні норадренергічні шляхи [27]. У 50 % пацієнтів стан покращується при оптимальній дозі препарату 120—320 мг/добу. Можливі побічні прояви — гіпотензія, сповільнення частоти серцевих скорочень, аритмія, АВ-блокада, імпотенція, депресія тощо.

У разі неефективності β -блокатора або протипоказань до його застосування призначають примідон, хоч він протипоказаний людям похилого віку. Він може бути ефективним як в малих дозах — 50—250 мг/добу, так і у великих — 750—1000 мг/добу. В Україні примідон на даний час не зареєстрований. Цей антиепілептичний препарат має також низку побічних проявів, які спостерігаються у 25 % випадків: нудота, блювання, атаксія, лейкопенія, анемія, лімфоцитоз, можливі шкірні висипання.

Застосування пропранололу/анаприліну і примідону може бути лімітоване внаслідок ризику виникнення побічних проявів, а також втрати своєї ефективності при тривалому прийомі. І оскільки вже існує досить великий досвід застосування топірамаму, виникла необхідність його підсумувати і видати належний протокол [27]. Пошук опублікованих результатів із застосування топірамаму Bruno E. et al. (2012) проводять у таких базах: Кокранівському центральному реєстрі контрольованих випробувань CENTRAL (Кокранівська бібліотека), MEDLINE (з 1966 року), EMBASE (з 1988 року), NICE (з 1999 року). Поки що результатів статистичної обробки даних в доступній літературі не знайдено.

З метою здобуття власного досвіду з порівняння ефективності неселективного β -адреноблокатора анаприліну та топірамаму методом простої рандомізації досліджуваних хворих з ЕТ було поділено на дві групи за лікуванням.

У 18 з 24 обстежуваних нами пацієнтів I групи, яким призначено анаприлін в дозі 120 — 240 мг/добу, тремор суттєво зменшився. Через 5 днів — 8 місяців у 14 хворих з'явилися побічні прояви у вигляді артеріальної гіпотензії, іноді — брадикардії. 2 чоловіки відмовились від застосування препарату в зв'язку з побічними ефектами, що описані в інструкції (можливе виникнення імпотенції). Отже 16 хворим було запропоновано перейти в II групу, пацієнтам якої було призначено топірамаму під назвою «Топіромакс» (фармацевтична компанія ООО «ФармаСтарт», Україна).

У 6 з 34 хворих II групи на початку лікування спостерігалися порушення координації уваги, загальмованість, загальна слабкість. Застосовувана доза становила 25—125 мг при оптимальній для лікування ЕТ — 100—400 мг. Відмітили: чим старшими були пацієнти, тим меншої дози вони потребували для зменшення тремору. Для уникнення можливих побічних проявів рекомендували хворим перші 5 днів жувати на ніч мінімальну дозу препарату, що становила 25 мг, з поступовим підвищенням дози на 25 мг щоп'ять днів, досягаючи потрібного ефекту.

Через 6—12 місяців після початку лікування 8 хворих продовжували приймати анаприлін з позитивним ефектом, задовільне самопочуття відмічали і 29 пацієнтів, яким застосовували «Топіромакс». 4 хворих II групи відмовились від терапії, зваживши, що дискомфорт від постійного вживання таблеток у них більший, ніж від самого тремору. Один пацієнт не відмічав покращання від топірамаксу 100 мг/добу, відмовившись від збільшення дози препарату.

Оскільки найважливішим критерієм ефективності лікування хворих з будь-якою патологією є покращання якості їхнього життя, через 2—4 місяці після початку терапії нами використано простий опитувальник у 30 хворих для визначення ефективності топірамаму за такими пунктами: «ефект відсутній», що було виявлено у 3,3 %, «незадовільний» — 0 %, «задовільний» — 10 %, «добрий» — 46,7 %, «відмінний» — 40 % випадків.

Після проведеного спостереження ефективність анаприліну та топірамаму не викликає сумніву, а щодо побічних ефектів, топірамаму в дозі 25—100 мг є більш безпечнішим препаратом. Ймовірно, після опрацювання результатів досліджень, проведених у світі, дані яких знаходяться в Кокранівській бібліотеці, MEDLINE, EMBASE, NICE, цей препарат розширить свою нішу використання.

Список літератури

1. Mostile, G. Alcohol in Essential Tremor and Other Movement Disorders / G. Mostile, J. Jankovic // *Movement Disorders*. — 2010. — Vol. 25 (14). — P. 2274—2284.
2. Brain Biochemistry in Autopsied Patients with Essential Tremor / [H. A. Shill, C. H. Adler, T. G. Beach et al.] // *Ibid.* — 2012. — Vol. 27 (1). — P. 113—117.
3. Brain iron deposition in essential tremor: A quantitative 3-tesla magnetic resonance imaging study / [F. Novellino, A. Cherubini, C. Chiriacco et al.] // *Ibid.* — 2013. — Vol. 28 (2). — P. 196—200.
4. Dana C. L. Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis / C. L. Dana // *Am. J. Med.* — 1887. — Vol. 94. — P. 386—393.
5. Deuschl G. Clinical neurophysiology of tremor / G. Deuschl, P. Krack, M. L. Timmer // *J. Clin. Neurophysiol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 110—121.
6. Deuschl G. Consensus statement of the movement disorder society on tremor / G. Deuschl, P. Bain, M. Brin // *Movement Disorders*. — 1998. — Vol. 13. — P. 2—23.
7. Deuschl G. Essential Tremor — Neurodegenerative or Non-degenerative Disease Towards a Working Definition of ET / G. Deuschl, R. Elble // *Ibid.* — 2009. — Vol. 24. — № 14. — P. 2033—2041.
8. Elble R. J. Central mechanisms of tremor / R. J. Elble // *J. Clin. Neurophysiol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 133—144.
9. Essential Tremor and Parkinson's Disease: Lack of a Link / [C. H. Adler, H. A. Shill, T. G. Beach et al.] // *Movement Disorders*. — 2011. — Vol. 26 (3). — P. 372—377.
10. Evaluation of a screening instrument for essential tremor / [D. Lorenz, F. Papengut, H. Frederiksen et al.] — *Ibid.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1006—1012.
11. 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.

12. Fekete R. Revisiting the Relationship Between Essential Tremor and Parkinson's Disease / R. Fekete, J. Jankovic // *Movement Disorders*. — 2011. — Vol. 26 (3). — P. 3911—3918.
13. Imaging Essential Tremor / [I. Isaias, G. Marotta, S. Hirano et al.] // *Ibid.* — 2010. — Vol. 25 (6). — P. 679—686.
14. 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.] // *Ibid.* — 2007. — Vol. 22 (11). — P. 1607—1614.
15. 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.
16. Louis E. D. Essential tremor / E. D. Louis // *Lancet Neurol.* — 2005. — Vol. 4. — P. 100—110.
17. Louis E. D. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry / E. D. Louis // *Ibid.* — 2010. — Vol. 9. — P. 613—622.
18. 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.
19. Louis E. D. Prevalence of tremor and essential tremor in a community-based, multiethnic study in the northern Manhattan / E. D. Louis, S. Thawani, H. F. Andrews // *Neuroepidemiology*. — 2009. — Vol. 32. — P. 208—214.
20. Older Onset Essential Tremor: More Rapid Progression and More Degenerative Pathology / [E. D. Louis, P. L. Faust, J. G. Vonsattel, L. S. Honig] // *Movement Disorders*. — 2009. — Vol. 24 (11). — P. 1606—12.
21. Pinto A. D. The cerebellothalamic pathway in essential tremor / A. D. Pinto, A. E. Lang, R. Chen // *Neurology*. — 2003. — Vol. 60. — P. 1985—1987.
22. Prevalence of major neurological disorders among geriatric population in the metropolitan city of Kolkata / [S. K. Das, A. Biswas, J. Roy et al.] // *J. Assoc. Physicians India*. — 2008. — Vol. 56. — P. 175—181.
23. Puschmann A. Diagnosis and treatment of common forms of tremor / A. Puschmann, Z. K. Wszolek // *Semin Neurol.* — 2011. — Vol. 31 (1). — P. 65—77.
24. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK / [B. K. MacDonald, O. C. Cockerel, J. W. Sander, S. D. Shorvon] // *Brain*. — 2000. — Vol. 123 (Part 4). — P. 665—676.
25. The gait disorder of advanced essential tremor / [H. Stolze, G. Petersen, J. Raethjen et al.] // *Ibid.* — 2001. — Vol. 124. — P. 2278—2286.
26. The inferior olivary nucleus: A postmortem study of essential tremor cases versus controls / [E. D. Louis, R. Babij, E. Cortés et al.] // *Movement Disorders*. — 2013. — Vol. 40 (4). — P. 269—273.
27. 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. — Issue 3.
28. Wine Drinking and Essential Tremor: A Possible Protective Role / [A. Nicoletti, G. Mostile, R. Cappellani et al.] // *Movement Disorders*. — 2011. — Vol. 26 (7). — P. 1310—1315.

Надійшла до редакції 19.08.2014 р.

ГРИБ Вікторія Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою неврології Івано-Франківського Національного медичного університету, м. Івано-Франківськ; e-mail: gmne@ukr.net
HRVB Viktoriia Anatoliivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neurology of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk; e-mail: gmne@ukr.net

УДК 616-009-005:611.92

М. Ф. Посохов
КЛАСИФІКАЦІЇ ПРОЗОПАЛГІЙ В ІСТОРИЧНОМУ АСПЕКТІ
(Огляд літератури)

Н. Ф. Посохов
КЛАССИФИКАЦИИ ПРОЗОПАЛГИЙ В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ
(Обзор литературы)

M. F. Posokhov
CLASSIFICATION PROSOPALGIA THE HISTORICAL ASPECT
(Literature review)

В огляді літератури у хронологічному порядку подано найбільш поширені класифікації лицевого болю, що в історичному аспекті відображають етапи розвитку вчення про прозопалгії, починаючи з 1920 р., коли з'явилися перші наукові публікації стосовно лицевого болю. Всі наведені класифікації мають, на думку автора, значні недоліки: одні — занадто спрощені, інші — занадто деталізовані, громіздкі та незручні для практичного використання. Всі вони не визначають достатньою мірою тактику лікування. Тому актуальним є розроблення нової класифікації, яка б повною мірою задовольняла неврологів та нейрохірургів.

Ключові слова: класифікація прозопалгій, прозопалгії, лицевий біль, невралгія трійчастого нерва, атипіві прозопалгії, симпаталгії обличчя, гангліоніт.

В обзоре литературы в хронологическом порядке представлены наиболее распространенные классификации болей, которые в историческом аспекте отражают этапы развития учения о прозопалгиях, начиная с 1920 г., когда появились первые научные публикации о лицевых болях. Все приведенные классификации имеют, по мнению автора, значительные недостатки: одни — слишком упрощенные, другие — слишком детализированы, громоздки и неудобны для практического использования. Все они не определяют в достаточной мере тактику лечения. Поэтому актуальным является разработка новой классификации, которая бы в полной мере удовлетворяла неврологов и нейрохирургов.

Ключевые слова: классификация прозопалгий, прозопалгии, лицевая боль, невралгия тройничного нерва, атипичные прозопалгии, симпаталгии лица, ганглионит.

Review of the literature in chronological order are the most common classification of pain, which reflect different stages of the historical aspect of the thinking prosopalgia, since 1920, when the first scientific publication on facial pain. All of the classification are the author's opinion, significant weaknesses: one — is too simplistic, others — too detailed, bulky and inconvenient for practical use. All of them are not sufficiently determine treatment strategy. So is urgent to develop a new classification, which fully satisfy neurologists and neurosurgeons.

Keywords: classification of prosopalgia, prosopalgia, facial pain, trigeminal neuralgia, atypical prosopalgia, sympathalgia of facial pain, ganglionitis.