

ТРЕМОР ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ОСОБЕННОСТИ ФЕНОМЕНОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ

О.С. Левин, В.К. Датијева

Кафедра неврологии РМАПО

Рассмотрена природа и специфика тремора вообще и при болезни Паркинсона (БП) в частности. Рассмотрены возможности фармакотерапии тремора и обоснование выбора препарата при БП. Даны результаты открытого 6-месячного исследования оценки влияния прамипексола на различные типы тремора, проведенного в паркинсонологических кабинетах окружных неврологических отделений Москвы.

Ключевые слова: тремор, болезнь Паркинсона, деменция, леводопа, прамипексол.

Тремор – одно из самых загадочных проявлений болезни Паркинсона (БП). Хорошо знакомый всем врачам со студенческих времен тремор покоя по типу «счета монет» или «скатывания пилюль» является важнейшим симптомом заболевания, нередко ключевым для его диагностики [1]. Но с другой стороны, в значительной части случаев БП тремор покоя отсутствует, что обычно предопределяет более тяжелое течение заболевания, по крайней мере, на ранней стадии заболевания, с более быстрым прогрессированием и более ранним когнитивным снижением. По мере прогрессирования заболевания тремор может уменьшаться, а с началом дофаминергической терапии – усиливаться, тогда как два других кардинальных признака БП (гипокинезия и ригидность) уменьшаются под влиянием лечения. Более того, ни один другой симптом не ведет к столь частой гипердиагностике БП, как тремор.

«МИР ТРЕМОРОВ» ПРИ БП

БП традиционно ассоциируется с тремором покоя, однако при БП возможен любой вариант тремора действия (акционного тремора), за исключением интенционного. Тремор покоя проявляется в покоящейся конечности (чаще всего в дистальном отделе руки или ноги), уменьшается при ее движении, но усиливается при активных движениях другими конечностями. Выраженный тремор покоя в руке имеет ротаторный компонент и напоминает «скатывание пилюль» или «счет монет». Его можно наблюдать в руках во время ходьбы или

в положении сидя. Частота тремора составляет 4–7 Гц, тремор с частотой 6 Гц особенно характерен для ранних стадий БП. Тремор покоя бывает начальным симптомом примерно у половины больных, а в течение заболевания развивается у 85 % больных с БП.

У части пациентов с БП, как имеющих, так и не имеющих тремор покоя, выявляются также постуральный тремор, возникающий при удержании позы (например, при удержании вытянутых вперед рук), или кинетический тремор, возникающий при движении (например, тремор в руке при выполнении пальце-носовой пробы). Интенционный тремор, возникающий при приближении к цели и характеризующийся осцилляциями в горизонтальной плоскости, исключает БП, однако у части пациентов с БП возможно терминальное усиление постурального тремора (непосредственно в момент попадания в цель), которое, в отличие от истинного интенционного тремора (при поражении мозжечка), происходит в вертикальной, а не горизонтальной плоскости. У части больных с БП тремор может кратковременно усиливаться при зевании и натуживании. В целом, при паркинсонизме выделяют 4 основных типа тремора:

- 1) тремор покоя 3–6 Гц в сочетании с постуральным/кинетическим тремором той же частоты (I тип);
- 2) тремор покоя в сочетании с постуральным/кинетическим тремором более высокой частоты до 9 Гц (II тип);
- 3) изолированный постуральный/кинетический тремор частотой 4–9 Гц (III тип);
- 4) моносимптомный (изолированный) тремор покоя (IV тип) [6].

Следует подчеркнуть, что в отсутствие признаков гипокинезии тремор покоя не позволяет диагностировать ни паркинсонизм, ни БП. Выраженный тремор покоя при БП может сохраняться и при удержании позы, в этом случае нередко наблюдается феномен «возобновляющегося» (re-emergent) тремора, который наблюдается в покое, пропадает при движении, а при вытягивании рук появляется не сразу, а спустя определенный латентный интервал, обычно несколько секунд. Патофизиологический механизм данного типа тремора предположительно идентичен тремору покоя. Часто отмечают односторонний тремор в руке и/или ноге. Данные виды тремора

можно рассматривать как типичные варианты тремора I типа. Постуральный тремор может быть не только «продолжением» тремора покоя, но и независимым от него гиперкинезом. В последнем случае он имеет более высокую частоту (обычно более 1,5 Гц). Иногда первоначально появляется тремор покоя, а затем постуральный, но чаще вначале возникает постуральный тремор, а потом на него «наслаивается» тремор покоя. Постурально-кинетический тремор выявляется не менее чем у половины пациентов с БП, и, хотя он не специфичен для данного заболевания, с ним связаны более значительные функциональные ограничения, чем с тремором покоя [5].

«СВОЙ СРЕДИ ЧУЖИХ»: КАК ТРЕМОР ПРИВОДИТ К ГИПЕРДИАГНОСТИКЕ БП

К сожалению, многие врачи, увидев у своего пациента тремор любого характера, частоты и локализации, немедленно диагностируют у него БП. Между тем гораздо более частой причиной дрожательного гиперкинеза служит эссенциальный тремор (ЭТ), являющийся самым распространенным экстрапирамидным заболеванием.

Классические формы БП и ЭТ отличить легко, однако дифференциальный диагноз дрожательной формы БП с минимальной брадикинезией и ригидностью и ЭТ с тремором покоя (который в этом случае бывает «продолжением» постурального тремора) и неустойчивостью при ходьбе бывает трудным. В обоих случаях при осмотре выявляется симптом «зубчатого колеса». «Зубчатое колесо» – результат наложения тремора на нормальный или повышенный тонус, своего рода «пальпируемый тремор». При БП тонус мышц усиливается за счет ригидности, при ЭТ возможен при нормальном мышечном тонусе.

ЭТ почти всегда поражает руки (95–100 %), реже – голову (34 %), лицо (5 %), голос (12 %), туловище (5 %), нижние конечности (10 %). У большинства тремор выявляется только в верхних конечностях. БП исключительно редко вызывает тремор головы и голосовых связок. Тремор покоя может возникать при ЭТ, но обычно из-за неполного расслабления рук, значительно реже – при сопутствующей БП. ЭТ не вызывает тремор по типу скатывания пилуль или тремор покоя в нижних конечностях [5].

БП и ЭТ могут сочетаться у одного больного. ЭТ поражает людей всех возрастов, но его распространенность усиливается с возрастом – поражает более 5 % людей в возрасте 65 лет и старше. Следовательно, он должен быть у такого же процента больных с БП этого возраста. И наоборот, примерно 2 % больных с ЭТ старше 65 лет страдают также БП.

«ЧУЖОЙ СРЕДИ СВОИХ»: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ТРЕМОРА ПРИ БП

В основе паркинсонического тремора лежат осцилляции в сети – «моторная кора, вентролатеральный таламус, БШв, субталамическое ядро», причем поражение или дисфункция любого звена в этой цепи подавляет тремор, но где основной источник (пейсмейкер) осцилляций – остается неизвестным. Мозжечок также активируется, при акционном треморе – в большей степени, чем при треморе покоя. С другой стороны, по данным Helmich R. и соавт. [6], единым конечным звеном для генерации любого тремора служитocerebellum-таламический путь. При этом тремор покоя возникает за счет модифицирующего действия со стороны паллидума. Некоторые исследователи высказывают предположение, что тремор может быть результатом компенсации основного патологического процесса при БП. Но более вероятно, что наличие или отсутствие тремора при БП зависит от особенностей локализации поражения [6].

Одной из загадок БП является тот факт, что классический тремор I типа является высокоспецифическим симптомом БП, однако корреляции между выраженностью тремора и прогрессированием заболевания и выраженностью дофаминергической дегенерацией, оцениваемой с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с радиолигандами, тропными к нигростриарным окончаниям, нет.

Более того, при патоморфологическом исследовании у больных БП с тремором выявляются классические патоморфологические изменения, тогда как у большинства пациентов с акинетико-ригидной формой выявляются более распространенные поражения головного мозга – с наличием дополнительной патологии. В пользу последнего предположения свидетельствует уменьшение тремора при прогрессировании заболевания – по мере увеличения обширности поражения [9].

Снижение связывания серотонина (5-HT_{1A}) в области шва среднего мозга коррелирует с тяжестью тремора, но не с ригидностью или брадикинезией. Таким образом, дегенерация нейротрансмиттерных систем, отличных от дофаминергической, может являться причиной «нетипичного поведения» тремора как симптома БП. Тем не менее леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) по-прежнему являются эффективными средствами коррекции тремора при БП [2–4].

ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕМОРА ПРИ БП

Леводопа является самым эффективным методом лечения большинства симптомов при БП, однако тремор в меньшей степени реагирует на

дофаминомиметики, чем гипокинезия или ригидность. Среди всех треморов наилучшей откликомостью на лекарственные препараты обладает тремор покоя, однако другие типы тремора в некоторой степени также реагируют на терапию. Как правило, эффект дофаминергических препаратов на тремор variabelен и менее предсказуем, чем реакция гипокинезии и ригидности. Тремор даже может усугубляться, это наиболее характерно для более высокочастотного акционного тремора. Все дофаминергические препараты уменьшают тремор покоя, при этом эффект леводопы примерно сопоставим с эффектом АДР: обе группы средств в средней терапевтической дозе уменьшают тремор на 30–50 %. АДР особенно полезны у больных с дрожательной формой и нормальным нейропсихологическим статусом. Они позволяют избежать преждевременной эскалации дозы леводопы и тем самым отсрочить развитие флуктуаций и дискинезий.

Добавление АДР в средней терапевтической дозе к леводопе вызывает уменьшение тремора покоя на 32–60 %, однако влияние АДР на акционный тремор остается нерешенным вопросом. Прамипексол, по-видимому, один из самых действенных препаратов в лечении тремора. При дрожательной форме назначение прамипексола уменьшило тремор на 61 % [7, 8].

Пропранолол в дозе 60–160 мг/сут уменьшает тремор покоя на 70 %, а постуральный тремор – на 50 %, менее эффективны примидон и клоназепам. Амантадин менее эффективен, чем леводопы и холинолитики, но этот препарат включается при появлении флуктуаций и дискинезий. Как глутаматергический антагонист, он оказывает влияние на путь от субталамического ядра к БШ и от коры к стриарным холинергическим нейронам. Противопаркинсонический эффект селегилина и разагилина, как правило, минимальный, но у некоторых больных с относительно ранней стадией заболевания ингибиторы МАО-В дают благоприятный эффект, в том числе на тремор.

Распространенное мнение об относительно высокой эффективности холинолитиков в отношении тремора покоя недостаточно обосновано, тем не менее их в относительно небольшой дозе можно добавлять к АДР, препаратам леводопы, амантадину, если они не обеспечивают достаточного контроля тремора покоя или дистонического тремора. К возможным побочным эффектам относятся сухость во рту, зрительные галлюцинации, запор, глаукома, нарушение мочеиспускания, нарушения памяти. Прекращение приема препаратов может провоцировать развитие тяжелого синдрома отмены. Ввиду неблагоприятного действия холинолитиков на когнитивные функции назначение АДР и по возможности доведение их дозы до верхнего уровня терапевтического диапазона всегда должны предшествовать назначению холинолитиков [10, 11].

Клозапин (средняя доза – около 40 мг/сут) может быть эффективен в резистентных случаях. В нескольких контролируемых исследованиях была подтверждена эффективность клозапина в отношении тремора покоя, даже в тех случаях, когда другие препараты оказались неэффективными. К препарату не развивалось лекарственной устойчивости в течение 6 месяцев его использования. У некоторых больных наступает драматический эффект при приеме 1/4–1/2 таблетки клозапина на ночь. Возможность лейкопении и агранулоцитоза, представляющих собой серьезное, потенциально летальное осложнение, ограничивают его использование и требуют определение численности лейкоцитов еженедельно.

Больные БП с деменцией предрасположены к галлюцинациям. Им назначают только умеренные дозы леводопы. Для лечения тремора необходимы высокие дозы леводопы, но риск побочных эффектов заставляет ограничивать дозу препарата. Применение ингибиторов холинэстеразы у больных с деменцией может усилить тремор, однако степень усиления дрожания редко требует в этом случае изменения схемы лечения. Тем не менее назначение мемантина, обладающего слабым антитреморным действием, или малых доз клозапина может быть рациональным.

Тремор челюсти при БП часто не откликается на лекарственные препараты [3]. Было обнаружено, что инъекции препаратов ботулотоксина в жевательные мышцы уменьшает выраженность подобного тремора в отсутствие значимых побочных эффектов.

При инвалидизирующем треморе, резистентном к фармакотерапии, следует рассмотреть вопрос об оперативном вмешательстве, однако прежде должны быть испробованы все доступные препараты. В настоящее время наиболее эффективна стимуляция Vim-ядра таламуса или субталамического ядра. Стимуляция субталамического ядра (СТЯ) оказывает терапевтическое воздействие на тремор, а также на акинезию, ригидность. В последнее время именно такому типу вмешательства отдают предпочтение. Возможность проведения глубокой стимуляции Vim целесообразно рассмотреть как возможное вмешательство у пациентов пожилого возраста, в клинической картине которых превалирует тремор, с медленно прогрессирующим течением заболевания, у которых главным инвалидизирующим фактором является тремор. Стимуляция Vim-ядра представляет собой более короткое нейрохирургическое вмешательство, для него характерен более быстрый постоперационный период подбора медикаментозных средств, подобная манипуляция может проводиться унилатерально. Иногда для подавления тремора требуется использование более высоких доз препаратов леводопы с угрозой развития психоза [12]. Одной из терапевтических возможностей в подобной ситуации является стимуляция субталамиче-

ского ядра, поскольку подобное вмешательство позволяет снизить дозу препаратов леводопы в среднем на 50 %.

ЧТО ПОКАЗАЛО ИССЛЕДОВАНИЕ «МИРАЖ»?

Несмотря на частое упоминание в литературе способности АДР, и в частности прамипексола, ослаблять тремор, данный эффект остается плохо изученным. Целью открытого 6-месячного исследования, проведенного в паркинсонологических кабинетах окружных неврологических отделений Москвы, явилась оценка влияния прамипексола на различные типы тремора (тремор покоя, постуральный, кинетический тремор), а также состояние аффективных и когнитивных функций и качество жизни, связанное со здоровьем, у больных БП. Название «МИРАЖ» представляло собой аббревиатуру от формального обозначения (Влияние МИРапекса на тРемор, Аффективные нарушения и качество Жизни у больных БП) [2]. В исследование были включены 98 больных (52 мужчины и 46 женщин) с БП, которые ранее не принимали леводопу и агонисты дофаминовых рецепторов либо принимали их, но нуждались в усилении противопаркинсонической терапии. Возраст пациентов колебался от 42 до 75 лет (в среднем составил $63,2 \pm 10,2$ лет), при этом 20 % от исследуемой популяции составили пациенты старше 70 лет. Оценка по шкале Хен и Яра колебалась от 1 до 4 и в среднем составила $2,5 \pm 0,8$. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие у них тремора покоя, сопровождающегося или не сопровождающегося постуральным дрожанием.

70 % пациентов принимали препараты леводопы (в средней дозе $351,2 \pm 279,4$ мг). 62 % пациентов имели моторные флуктуации и 43 % пациентов – дискинезии. У 23 % пациентов прамипексол был назначен вместо ранее применявшегося пирибедила. 30 % пациентов принимали также амантадин в дозе от 100 до 400 мг/сут. Прамипексол назначался в возрастающей дозе в качестве монотерапии и в комбинации с другими противопаркинсоническими средствами. Период титрования дозы варьировал от 3 до 5 недель. Период приема избранной поддерживающей дозы (0,5 или 1 мг 3 раза в день) составлял 20 недель.

Оценка выраженности различных вариантов дрожательного гиперкинеза проводилась по соответствующим пунктам III части Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS). Выраженность тремора покоя оценивалась по пункту 20 III части UPDRS, выраженность постурального тремора – по пункту 21.

Для оценки кинетического тремора применялся метод спиралографии: пациентам предлагалось нарисовать каждой рукой по отдельности архимедову спираль, «встроить» ее в нарисованный

круг диаметром 10 см с центром, начиная от центра, обозначенного точкой. Оценка проводилась по визуальному рейтинговому принципу. Спираль, нарисованная каждой рукой, оценивалась отдельно, но затем оценка усреднялась. Оценка проводилась при включении в исследование (до начала приема препарата), после завершения титрования дозы, а также через 1, 2 и 6 месяцев.

У 4 % пациентов, включенных в исследование, тремор покоя исходно был незначительным, у 40 % пациентов – умеренным, у 32 % – выраженным, у 24 % пациентов – резко выраженным. Постуральный тремор у 29 % пациентов был незначительным или отсутствовал, у 44 % был умеренным, у 27 % пациентов – выраженным. К концу исследования выраженность тремора покоя уменьшилась в среднем на 53 %, выраженность постурального тремора – на 37 % ($p < 0,05$). Степень уменьшения кинетического тремора, оцениваемого с помощью спиралографии, снизилась на 38 % ($p < 0,05$).

Улучшение, достигнутое в первые 3 месяца исследования, стойко сохранялось к концу 6-го месяца. К концу исследования выраженность тремора покоя уменьшилась по сравнению с исходным уровнем в среднем на 54 %, выраженность постурального тремора – на 50 % ($p < 0,01$). Степень уменьшения кинетического тремора, оцениваемого с помощью спиралографии, к концу исследования несколько снизилась (до 15 %), но тем не менее различие с исходным уровнем осталось статистически достоверным ($p < 0,01$). Динамика выраженности тремора не зависела от изменений дозы леводопы в течение всего исследования.

Параллельно достоверно уменьшилась выраженность флуктуаций и дискинезий. Корреляций между изменениями выраженности тремора, флуктуаций и дискинезий не выявлено. Уменьшение симптомов депрессии не коррелировало с изменением дозы леводопы, уменьшением тремора, моторных флуктуаций и дискинезий.

По шкале общего клинического впечатления значительное улучшение зарегистрировано у 30 (33 %) пациентов, умеренное улучшение – у 48 (53 %) пациентов, незначительное улучшение или отсутствие улучшения – у 13 (14 %) пациентов. Положительная динамика по шкале общего клинического впечатления коррелировала с улучшением качества жизни ($r = 0,46$, $p < 0,05$), уменьшением кинетического тремора ($r = -0,42$, $p < 0,05$), симптомов депрессии по шкале Монтгомери-Асберга ($r = -0,41$, $0,38$, $p < 0,05$), моторных флуктуаций ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Предиктором эффективности прамипексола явилась исходная выраженность тремора покоя ($r = 0,32$, $p < 0,01$) и кинетического тремора ($r = 0,33$, $p < 0,01$). Не влияли на эффективность прамипексола: возраст, длительность заболевания, тяжесть двигательного дефекта, выраженность аффективных и когнитивных нарушений, доза

леводопы, предшествующий прием пирибедила, сопутствующий прием амантадина. Следует специально отметить, что у лиц в возрасте 70 лет и старше показатели эффективности прамипексола не отличались от таковых у более молодых пациентов.

Основной итог исследования заключается в установлении положительного влияния препарата на дрожательный гиперкинез и аффективные нарушения у больных БП.

Ранее в плацебо-контролируемом исследовании Rogarell O. и соавт. показали, что добавление к леводопе прамипексола (в средней дозе около 4 мг/сут) приводит к уменьшению выраженности паркинсонического тремора в среднем на треть [13].

Тем не менее оставалось неясным, на какие виды тремора действует прамипексол.

Проведенное нами исследование показало, что прамипексол действует не только на тремор покоя, но и на постуральный и кинетический виды тремора, которые считаются резистентными к препаратам леводопы. Об этом косвенно свидетельствуют полученные в исследовании данные о позитивной корреляции между выраженностью тремора и дозой леводопы, которая, по видимому, отражает безуспешные попытки врачей добиться ослабления тремора наращиванием дозы леводопы. Таким образом, применение прамипексола у пациентов с выраженным дрожанием помогает не только ослабить гиперкинез, но и избежать необоснованной эскалации дозы леводопы. Более того, мы показали, что выраженность тремора может быть предиктором эффективности прамипексола, что позволяет рекомендовать более широкое применение препарата у больных БП с дрожательным гиперкинезом.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРМЫ ПРАМИПЕКСОЛА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ (МИРАПЕКСА ПД)

Новая лекарственная форма прамипексола стала применяться в европейских странах и США с 2009 г. Она представляет собой матриксную таблетку, в которой активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе. В желудочно-кишечном тракте матрикс впитывает жидкость и превращается в гель, который равномерно высвобождает прамипексол в течение 24 часов. Поскольку прамипексол хорошо растворяется в жидкой среде независимо от ее pH, активное вещество высвобождается из матрикса и всасывается на протяжении всего кишечника.

При разработке новой лекарственной формы была учтена возможность простого, одномоментного перехода от традиционной формы препарата к новой. Условием этого является то, что равные суточные дозы препарата с немедленным высвобождением (принимаемого 3 раза в день)

и длительным высвобождением (принимаемого 1 раз в день) оказывают одинаковое противопаркинсоническое действие [14].

Различие между новой и традиционной лекарственными формами прамипексола заключается лишь в скорости высвобождения активного вещества. Поскольку активное вещество одно и то же, имеет тот же профиль рецепторного действия, вряд ли можно ожидать существенных различий в эффективности между двумя лекарственными формами. Период полужизни самого прамипексола при применении обеих форм один и тот же, но благодаря контролируемому высвобождению обеспечивается более длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в крови.

Эквивалентность действия равных суточных доз препаратов прамипексола с немедленным и длительным высвобождением была подтверждена в целом ряде клинических испытаний [15]. Более того, при переходе на препарат с замедленным высвобождением отмечалась тенденция к снижению оценки по UPDRS, более высокой оценке по шкале общего впечатления, увеличению числа респондеров, хотя эти различия не достигли уровня статистической достоверности. Не было существенных различий и по частоте побочных эффектов. В то же время у 13,8 % пациентов при переводе на препарат с длительным высвобождением требовалось увеличение дозы, а у 3,8 % – снижение дозы.

Сходный результат был получен Mizuno Y. и соавт. в Японии, которые осуществили успешный одномоментный перевод на препарат прамипексола с длительным высвобождением 83 % пациентов. Более того, при этом также была отмечена тенденция к более высокому эффекту при сохранении той же суточной дозы [15].

Эффективность прамипексола с длительным высвобождением у пациентов с ранней и развернутой стадиями БП подтверждена в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях. Показано, что обе лекарственные формы в равной степени уменьшают выраженность симптомов паркинсонизма, оцениваемой суммарным показателем II и III частей UPDRS, а также шкалой общего впечатления. Не выявлено существенных различий и в частоте побочных эффектов.

Показано, что, несмотря на то, что оценки клиницистов (с помощью UPDRS или шкалы общего клинического впечатления) давали близкие результаты при применении обеих лекарственных форм прамипексола, показатель общего впечатления пациентов был выше при использовании препарата с длительным высвобождением. Это может отражать более благоприятное действие данной лекарственной формы на немоторные симптомы.

В плацебо-контролируемом исследовании препарата с немедленным и длительным высвобождением у 259 больных БП [16] с давностью

заболевания около года также показана эквивалентность эффекта равных суточных доз обеих лекарственных форм (оценка по II и III частям UPDRS снизилась на 7,5 и 7,4 балла соответственно), при этом профиль и частота побочных эффектов были сопоставимыми.

Следует подчеркнуть особое удобство новой лекарственной формы прамипексола, которую достаточно принимать один раз в день, особенно для пациентов с ранней стадией БП, продолжающих работать.

На данный момент остается неясным, позволяет ли препарат с длительным высвобождением при раннем применении дополнительно снижать риск развития флуктуаций и дискинезий, возникающих на фоне приема леводопы.

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что поддержание относительно стабильной концентрации препарата в крови, обеспечивающее более постоянную дофаминергическую стимуляцию, способствует снижению риска дискинезий и их ослаблению, если они успели развиться. Кроме того, более высокая приверженность лечению, достигаемая за счет уменьшения кратности приема препарата, может позволить лучше контролировать симптомы заболевания. Эмпирические данные показывают, что раннее применение Мирапекса ПД может препятствовать формированию стойкого дрожательного гиперкинеза.

Литература

1. Левин О.С., Фёдорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15–16. – С. 643–646.
2. Левин О.С., Бойко А.Н., Нестерова О.С. и соавт. Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекса) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни больных с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – V. 110. – С. 39–44.
3. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования) // Фарматека. – 2007. – № 1. – С. 28–34.
4. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Фёдорова Н.В. и соавт. Эффективность и переносимость прамипексола при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 25–30.
5. Fishman P. Paradoxical Aspects of Parkinsonian Tremor // Movement Disorders, 2008, Vol. 23, p. 168–173.
6. Helmich R.C., Janssen M., Oyen W. Pallidal Dysfunction Drives a Cerebellothalamic Circuit into Parkinson Tremor // Ann Neurol 2011; 69: 269–281.
7. Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J. et al. Anhedonia, depression and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole //

J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci, 2005. – V. 17. – P. 214–220.

8. Lieberman A., Ranhosky A., Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // Neurology, 1997, V. 49, p. 162.
9. Loane C., Wu K., Bain P. Serotonergic loss in motor circuitries correlates with severity of action-postural tremor in PD // Neurology, 2013; 80: 1–6.
10. Möller J.C., Oertel W.H., Koster J., et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial // Mov. Disord., 2005. – V. 20. – P. 602–610.
11. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized controlled trial // JAMA, 2000. – V. 284. – P. 1931–1938.
12. Pinter M.M., Pogarell O., Oertel W.H. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1999. – V. 66. – P. 436–441.
13. Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J., et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2002. – V. 72. – P. 713–720.
14. Schapira A.H. Treatment options in the modern management of Parkinson disease // Arch. Neurol., 2007. – V. 64. – P. 1083–1088.
15. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Success rate, efficacy, and safety/tolerability of overnight switching from immediate – to extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease // Eur J Neurol. 2013; 20: 180–187.
16. Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease // Mov. Disord. 2010. Vol. 25. No 15. P. 2542–2549

Tremor in parkinson's disease: features of the phenomenology and treatment

O.S. Levin, V.K. Darieva
Department of neurology, RMAPO

Considered the nature and specificity of tremor in General and in Parkinson's disease in particular. Possibilities pharmacotherapy of tremor and justification of the choice of the drug in Parkinson's disease. Given the results of the open 6-month study assessing the impact of pramipexole on the different types of tremor, held in Parkinson's disease offices of district neurological Department, Moscow.

Key words: tremor, Parkinson's disease, dementia, levodopa, pramipexol.