

Лекарственно-индуцированный тремор

Остроумова Т.М.¹, Толмачева В.А.¹, Остроумова О.Д.^{2,3}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В тех случаях, когда появление или усиление тремора обусловлено приемом лекарственных средств (ЛС), используется термин «лекарственно-индуцированный тремор» (ЛИТ). Большое количество ЛС, которые могут индуцировать возникновение ЛИТ, делает его весьма распространенным в клинической практике, при этом используемая доза ЛС часто коррелирует с выраженностью дрожания. ЛИТ ассоциирован с приемом таких часто назначаемых ЛС, как амиодарон, антидепрессанты, β -агонисты, циклоспорин, препараты лития, такролимус, теофиллин и вальпроевая кислота. Патогенез ЛИТ ассоциирован с блокадой дофаминовых рецепторов, деpleцией гамма-аминомасляной кислоты, холинергическим дефицитом. Факторами риска развития ЛИТ являются пожилой возраст, женский пол, длительный прием ЛС, вызывающих тремор, и/или их назначение в высоких дозах, наличие тремора в анамнезе у пациента и/или его родственников, избыточное употребление кофеина. Для диагностики ЛИТ необходимо установить причинно-следственную связь между приемом потенциального препарата-индуктора и развитием/усилением тремора. При выявлении лекарственно-индуцированного характера тремора следует отменить препарат-индуктор или уменьшить его дозу. Для снижения риска развития ЛИТ рекомендуется избегать назначения тех ЛС, у которых он является частой нежелательной реакцией.

Ключевые слова: экстрапирамидные расстройства; лекарственно-индуцированные экстрапирамидные расстройства; тремор; лекарственно-индуцированный тремор; лекарственные средства; нежелательные реакции.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Толмачева ВА, Остроумова ОД. Лекарственно-индуцированный тремор. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-4-10

Drug-induced tremor

Ostroumova T.M.¹, Tolmacheva V.A.¹, Ostroumova O.D.^{2,3}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department of therapy and polymorbid pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Drug-induced tremor (DIT) is a term used to describe tremors that develop or increase in severity due to various medications administration. As multiple drugs are associated with DIT it is quite common in clinical practice and medication dose is frequently associated with tremor severity. DIT is associated with commonly prescribed drugs such as amiodarone, antidepressants, β -agonists, cyclosporine, lithium, tacrolimus and valproic acid. DIT mechanisms include dopamine receptors block, gamma-aminobutyric acid depletion, cholinergic deficiency. DIT risk factors include older age, female sex, longer administration of drugs associated with tremor or/and their administration in higher doses, history of tremor in the patient and/or relatives, excessive caffeine intake. It is necessary to establish a causal relationship between the use of a potential inducer drug and the development/intensification of tremor to diagnose DIT. If DIT is detected, the inducer drug should be discontinued or its dose reduced. To decrease DIT risk, it is recommended to avoid prescribing drugs which are most commonly associated with DIT.

Keywords: movement disorders; drug-induced movement disorders; tremor; drug-induced tremor; drugs; adverse drug reactions.

Contact: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Tolmacheva VA, Ostroumova OD. Drug-induced tremor. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-4-10

Тремор — непроизвольные, ритмичные, быстрые возвратно-поступательные движения одной и более функциональных областей тела, вызванные попеременными или синхронными сокращениями реципрокно иннервируемых мышц. Это одна из самых частых жалоб пациентов в невро-

логической практике. Тремор классифицируют в соответствии с условиями, в которых он возникает. Тремор действия (включающий постуральный и кинетический) развивается при поддержании позы или при движении конечности. Он широко различается по амплитуде и частоте (4–12 Гц). Тре-

мор покоя проявляется, когда пораженная часть тела находится в расслабленном состоянии, без постоянного произвольного сокращения мышц и подвержена только силе гравитации. Он уменьшается при активном произвольном движении, его частота находится в диапазоне 4–6 Гц [1].

Если появление тремора обусловлено приемом лекарственных средств (ЛС), используют термин «лекарственно-индуцированный тремор» (ЛИТ), при этом применяемая доза ЛС часто коррелирует с выраженностью дрожания [2]. Большое количество ЛС, которые могут индуцировать возникновение тремора, делает его весьма распространенным в клинической практике (табл.1). В число часто назначаемых ЛС, которые могут вызывать или усиливать тремор,

входят амиодарон, антидепрессанты, агонисты β -адренорецепторов, циклоспорин, препараты лития, такролимус, теофиллин и вальпроевая кислота [2].

Эпидемиология

Распространенность ЛИТ зависит от вызвавшего его ЛС. Так, у пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики, распространенность ЛИТ колеблется от 0,2% на фоне применения клозапина до 28,2% у получающих левосульпирид [4]. Частота ЛИТ при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) может достигать 20%, а у пациентов, получающих вальпроевую кислоту, – 80% [5, 6]. ЛИТ на фоне применения препаратов лития встречается примерно в 27% случаев [5]. У пациентов с бронхиальной астмой, получающих β -адреномиметики, ЛИТ встречается гораздо реже (2–4%) [7].

Таблица 1. ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИТ [2–30]

Table 1. Drugs associated with DIT [2–32]

Группа ЛС/ЛС	Частота, %	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антипсихотики (нейролептики)			
Первого поколения (типичные)			
Хлорпромазин	18,4	Блокада D2-рецепторов	А
Галоперидол	22,0		
Второго поколения (атипичные)			
Клозапин	0,2	Блокада D2-рецепторов	А
Кветиапин	6,0		
Оланзапин	7,9		
Рisperидон	8,2		
Левосульпирид	28,2		
Амисульпирид	4,4		
Арипипразол	6,1		
Сульпирид	28,2		
Зипрасидон	6,5		
Палиперидон	2,7		
Антидепрессанты			
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
Циталопрам	Нет данных	Обсуждается воздействие на серотонинергические нейроны ствола	А
Эсциталопрам	« «		
Флувоксамин	« «		
Сертралин	« «		
Флуоксетин	« «		
Пароксетин	4,42		
Другие антидепрессанты			
Дулоксетин	Нет данных	Серотонинергические эффекты, потенциально может усиливать физиологический тремор	С
Амитриптилин	« «		А
Имипрамин	« «	Серотонинергические эффекты	А
Кломипрамин	« «		В
Антиконвульсанты			
Вальпроевая кислота	6–80	Не известен	А
Ламотриджин	4		В
Другие ЛС			
Препараты лития	4–65	Не известен	А

Патофизиологические механизмы

Точный механизм ЛИТ не известен, но предполагается, что в большинстве случаев ЛС могут усиливать физиологический тремор. Некоторые ЛС (например, β -адреномиметики), вероятно, вызывают тремор за счет периферических механизмов в мышцах, в то время как другие препараты могут вызывать тремор предположительно за счет блокады дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях (например, антипсихотики), вторичных эффектов, таких как гипертиреоз (амиодарон), или центральных механизмов (например, амитриптилин) [5].

Факторы риска

Выделяют ряд предрасполагающих факторов, которые повышают риск развития ЛИТ. К ним относятся: пожилой возраст, женский пол, длительный прием ЛС, вызывающих тремор, и/или их назначение в высоких дозах, наличие тремора в анамнезе у пациента и/или его родственников, избыточное употребление кофеина [6, 14].

Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика

Клиническая картина. Клинически ЛИТ может быть представлен практически любым типом тремора (действия или покоя) и их комбинацией [31]. Чаше дрожание является симметричным, но в случае сочетания с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом может возникать

изолированный тремор покоя [8, 32]. ЛИТ варьирует по степени выраженности: от малозаметного неудобства в некоторых ситуациях до тяжелого инвалидизирующего состояния [5].

Физиологический тремор отражает механическую тенденцию частей тела к постоянным осцилляциям и опосредуется центральными и периферическими механизмами [33, 34]. Он представлен мелкоамплитудными высокочастотными (8–12 Гц) колебаниями в зависимости от жесткости, массы и других свойств вовлеченной части тела. Согласно современным представлениям, в основе возникновения физиологического тремора лежат три самостоятельных вида осцилляций [35]:

- 1) механический резонанс, связанный с постоянно генерируемыми в организме колебаниями (систолический выброс крови, субтетаническая активация двигательных единиц и др.) и взаимодействием их с внешними воздействиями;
- 2) рефлекторный резонанс, в основе которого лежат стретч-рефлекс и ритмичное чередование импульсов от мышц агонистов и антагонистов;
- 3) центральный нейрогенный осциллятор — модулирует активность двигательных единиц, вероятно, благодаря пароксизмальной активности кортикоспинального тракта.

В некоторых ситуациях двигательные единицы определенной части тела вовлекаются в разряд группами, что приводит к усилению физиологического тремора [34]. Важную роль в этом играет сегментарный рефлекс растяжения, поскольку он помогает синхронизировать моторный ответ в виде ритмических сокращений вследствие повышенной чувствительности афферентов мышечных веретен типа Ia. Гиперсинхронизация двигательных единиц обусловлена и периферическими адренергическими механизмами. Как известно, воздействие эндогенного адреналина или его аналогов может возникать при лихорадке, чувстве страха, гипогликемии, действии холода и т. д. [34, 35]. Существует множество препаратов, усиливающих физиологический тремор. Эти препараты могут воздействовать как на периферический механизм (адреномиметики), так и на центральный (например, трициклические антидепрессанты) за счет активации центрального осциллятора. Предположительно различные варианты ЛИТ могут возникать по механизму развития усиленного физиологического тремора [5, 10].

Диагностика. Нередко бывает трудно определить, явилось ли ЛС причиной возникновения тремора или оно просто усилило имеющееся дрожание, так как известно, что физиологический тремор присутствует в какой-то степени у каждого человека. Кроме того, пациенты могут принимать одновременно несколько ЛС, которые способны вызвать или усугубить дрожание, и выявить препарат-индуктор крайне затруднительно. Поэтому диагностика ЛИТ бывает сложна и требует учитывать несколько важных факторов [2]:

1. Исключение других заболеваний, которые могут проявляться тремором.
2. Выявление временной взаимосвязи с началом приема ЛС.
3. Определение дозозависимости (усиливает ли тремор повышение дозы ЛС, и, напротив, уменьшается ли тремор при снижении дозы ЛС).

Продолжение табл. 1.
Continuing of table 1.

Группа ЛС/ЛС	Частота, %	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
β-Адреномиметики			
Сальбутамол	7–20	Усиление физиологического тремора; стимуляция β2-адренорецепторов скелетных мышц;	A
Тербуталин	2,2		A
Формотерол	4,5		A
Салметерол	1,7–5,7	обсуждается развитие тремора вследствие лекарственно-индуцированной гипокалиемии	A
Другие ЛС			
Амиодарон	1,9–2,8	Не известен. Необходимо исключить гипо- и гипертиреозидизм как причину тремора (побочное действие амиодарона)	A
Препараты лития	4–65	Не известен	A
Циклоспорин А	20–40	Снижение активности ГАМК	A
Такролимус	12,7		A
Антибактериальные препараты (гентамицин, имипенем + циластатин, сульфаметоксазол/триметоприм, цефуроксим, ципрофлоксацин, левофлоксацин, trovafloксацин, ванкомицин, карбенициллин, пиперацillin/тазобактам, эритромицин, доксициклин)	Нет данных	Не известен	C

Примечание. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота. Уровень доказательности [3]: A — одно или более рандомизированных контролируемых клинических исследований; B — нерандомизированные клинические исследования, проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования по типу «случай—контроль», метаанализы и/или постмаркетинговые исследования; C — публикации с описанием отдельных клинических случаев или серии случаев.

4. Отсутствие прогрессирования тремора, в отличие от дрожания при эссенциальном треморе или болезни Паркинсона.

Для определения причинно-следственной связи между приемом ЛС и тремором можно воспользоваться шкалой Наранжо [36] — универсальной шкалой для выявления лекарственно-индуцированных заболеваний. Очень важно для этого тщательно собрать фармакологический анамнез по специально предложенным алгоритмам [2, 37].

Дифференциальная диагностика ЛИТ бывает сложна и требует исключения заболеваний, которые тоже проявляются тремором (например, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, гипертиреоз, гипогликемия и др.) [38].

Лечение

Основным методом лечения ЛИТ является снижение дозы ЛС или его отмена / замена на другой препарат [1]. Не всегда нужно сразу отменять препарат, в некоторых ситуациях после начала приема нового препарата, вызывающего тремор, целесообразно понаблюдать какое-то время за пациентом, так как в ряде случаев дрожание может перестать его беспокоить и даже полностью пройти [10]. Такая тактика оправдана, когда пациенту действительно нужно принимать определенное ЛС по строгим показаниям (например, химиотерапевтические препараты, иммуносупрессоры и т. п.).

В большинстве случаев ЛИТ регрессирует при снижении дозы или прекращении приема препарата-индуктора. В некоторых случаях назначают ЛС, способные уменьшить тремор, например пропранолол [2]. В случае выраженного

тремора допустимо использование ботулинического токсина; ограничение использования этого метода связано с развитием мышечной слабости [39].

Профилактика

Для профилактики ЛИТ следует использовать ЛС с минимальным риском развития данной НР. Уменьшение употребления кофеинсодержащих напитков также потенциально позволяет предотвратить развитие ЛИТ, поскольку кофеин может как вызывать, так и усиливать ЛИТ [2].

Отдельные ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИТ

Антипсихотики. Экстрапирамидные нарушения, вызываемые блокаторами D2-рецепторов, принято делить на ранние (возникающие в течение первых дней/недель после начала приема или увеличения дозы ЛС, которые обычно регрессируют после его отмены) и поздние (возникающие при длительном, в течение нескольких месяцев или лет, приеме ЛС). Антипсихотики часто вызывают тремор покоя и постуральный тремор в рамках лекарственного паркинсонизма [32]. Поздний ЛИТ в основном является постуральным или кинетическим, что отличает его от тремора покоя при ЛИП [21].

В метаанализе 37 Кокрейновских систематических обзоров [4] были проанализированы экстрапирамидные нежелательные реакции (НР) у пациентов с шизофренией, получающих одно из 12 ЛС из группы антипсихотиков (амисульприд, арипипразол, азенапин, клозапин, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, левосульпирид, zipразидон, хлопромазин или галоперидол). Тремор как НР был зарегистрирован для всех исследуемых ЛС этой группы, за исключением азенапина, данные по которому отсутствовали (табл. 2). Распространенность ЛИТ на фоне приема антипсихотиков второго поколения составляла от 0,2% (клозапин) до 28,2% (левосульпирид).

Антидепрессанты. По данным анализа базы фармаконадзора VigiBase [22], тремор был одной из самых частых НР антидепрессантов. При этом статистически значимое увеличение риска ЛИТ отмечалось при назначении ЛС из группы СИОЗС: отношение шансов (ОШ) 1,20 (95% ДИ 1,16–1,23), в то время как при использовании антидепрессантов других классов (трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, «другие» антидепрессанты) подобных ассоциаций не наблюдалось. ЛИТ был ассоциирован с применением сертралина (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,03–1,14); пароксетина (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,45–1,58) и флувоксамина (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,56–1,92). В метаанализе 13 РКИ [11] ЛИТ был одним из самых частых побочных эффектов пароксетина при его назначении в ви-

Таблица 2. Распространенность ЛИТ у пациентов с шизофренией, получавших антипсихотики, по данным метаанализа Кокрейновских систематических обзоров [4]

Table 2. DIT prevalence in patients with schizophrenia receiving antipsychotics according to meta-analysis of Cochrane systematic reviews [22]

Препарат	Распространенность, %	95% ДИ	Число исследований	Число участников исследований	I ²
Амисульприд	4,4	1,4–13,1	7	632	0
Арипипразол	6,1	4,8–7,7	53	2397	0
Азенапин	—	—	—	—	—
Галоперидол	22	15,6–30	23	727	22,1
Зипразидон	6,5	2,2–17,8	2	240	0
Клозапин	0,2	0–1,4	1	490	0
Кветиапин	6	4,7–7,6	20	1211	0
Левосульпирид	28,2	16,9–43,2	4	93	31,0
Оланзапин	7,9	4,2–14,4	12	1366	11,5
Палиперидон	2,7	0,9–8,0	7	1701	0
Рisperидон	8,2	6,1–11,1	22	2699	16,6
Хлорпромазин	18,4	13,9–23,9	29	1198	22,9

Примечание. ДИ — доверительный интервал; I² — индекс гетерогенности.

де монотерапии для лечения панических атак в течение 6 мес. Следует помнить и о том, что тремор может быть одним из симптомов серотонинового синдрома, а также развиваться при отмене ЛС из группы СИОЗС [5].

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты часто вызывают тремор. Описан постуральный тремор, вызванный амитриптилином [12] и имипрамином [24], что может быть связано с их серотонинергическими свойствами. В Кокрейновском систематическом обзоре РКИ [12] (10 РКИ, $n=1230$) ЛИТ отмечался статистически значимо чаще на фоне применения амитриптилина по сравнению с плацебо (ОШ 5,68; 95% ДИ 3,19–10,1; $p<0,00001$). При анализе сроков возникновения тремора авторы выявили, что риск его развития увеличивался на 6–12-й неделе терапии. В анализе базы VigiBase [22] ЛИТ был также ассоциирован с применением дулоксетина: скорректированное ОШ (сОШ) 1,16 (95% ДИ 1,10–1,23), кломипрамина (сОШ 1,42; 95% ДИ 1,27–1,59), флувоксамина (сОШ 1,73; 95% ДИ 1,56–1,92), пароксетина (сОШ 1,52; 95% ДИ 1,45–1,58), сертралина (сОШ 1,08; 95% ДИ 1,03–1,14) и бупропиона (сОШ 1,35; 95% ДИ 1,28–1,42).

ЛИТ на фоне применения антидепрессантов обычно ассоциирован с увеличением их дозы и может приводить к выраженной инвалидизации пациентов, снижая их приверженность терапии [15].

Антиконвульсанты. Вальпроевая кислота является одним из самых частых ЛС, вызывающих ЛИТ, в частности, тремор действия [5]. В когортном исследовании [23] у пациентов, получавших вальпроевую кислоту, чаще по сравнению с участниками, которым были назначены другие антиконвульсанты, отмечался постуральный тремор в правой (49 и 15% соответственно; $p<0,001$) и левой (48,3 и 13,2% соответственно; $p<0,001$) руках. У них также статистически значимо чаще выявлялись кинетический тремор верхних и нижних конечностей, постуральный тремор языка, туловища и нижних конечностей. Появление тремора, по-видимому, зависит от дозы ЛС, и его интенсивность может уменьшиться при ее снижении (обычно в течение нескольких недель). Так, в исследовании L. Lan и соавт. [6] риск ЛИТ был выше у женщин, получающих вальпроевую кислоту в дозе свыше 1000 мг/сут в течение более чем 24 мес.

Амплитуда тремора наиболее выражена у препаратов с немедленным высвобождением по сравнению с препаратами с контролируемым высвобождением, возможно, из-за большего разброса отношения остаточной концентрации ЛС к пиковой [5, 24].

В проспективном исследовании [25] описан ЛИТ при комбинации вальпроевой кислоты и ламотриджина. При этом средний уровень ламотриджина в сыворотке у четырех пациентов с тремором был статистически значимо выше и составил $14\pm 2,8$ мкг/мл по сравнению с $4,8\pm 4,1$ мкг/мл у 42 пациентов без данной НР. Статистически значимых различий средней суточной дозы ламотриджина между группами не отмечалось. Также имеется описание клинического случая ЛИТ у 35-летней пациентки с височной эпилепсией через 6 мес после назначения 200 мг ламотриджина в сутки [26].

β -Адреномиметики. ЛИТ несколько чаще встречается при назначении пероральных форм, а также при использовании высоких доз ингаляционных β -адреномиметиков [7]. Так, пероральное назначение сальбутамола (4 и 8 мг) и тер-

буталина (5 и 10 мг) шести здоровым добровольцам привело к большему усилению физиологического тремора по сравнению с плацебо [27]. В двойном слепом исследовании в параллельных группах [16] не отмечалось статистически значимых различий частоты ЛИТ при сравнении ингаляционных форм формотерола (4,5 мг) и тербуталина (0,5 мг) у пациентов с астмой. ЛИТ на фоне применения салметерола может встречаться как у пациентов, получающих его длительно, так и на фоне его однократного применения в дозе 100 мг [28]. В другой работе [29], в которой сравнивалось влияние на тремор двух доз ингаляционного салметерола (50 и 100 мкг), сальбутамола (200 и 100 мкг) и плацебо, 100 мкг салметерола, 200 и 400 мкг сальбутамола вызывали значительное усиление тремора по сравнению с плацебо, в то время как ассоциации между развитием ЛИТ и ингаляцией салметерола в дозе 50 мкг не выявлено.

Другие ЛС. На фоне применения *препаратов лития* часто развивается постуральный тремор (8–13 Гц), вовлекающий в основном верхние конечности [5, 14]. ЛИТ может развиваться на любом этапе терапии и зависит от дозы и концентрации лития в крови. Добавление к препаратам лития других ЛС, прием которых ассоциирован с ЛИТ, таких как трициклические антидепрессанты, СИОЗС или вальпроевая кислота, может усилить амплитуду и выраженность тремора [5].

Следует дифференцировать ЛИТ с тремором при передозировке лития, поскольку последний будет одним из ведущих симптомов, который наблюдается примерно у половины пациентов [14]. Длительное применение препаратов лития может привести к развитию лекарственного паркинсонизма.

ЛИТ у пациентов, получающих *амиодарон*, встречается не так часто. По данным метаанализа 43 РКИ [30], его распространенность составила четыре случая тремора на 10 тыс. пациенто-лет. Тремор на фоне амиодарона обычно является постуральным, имеет частоту 6–10 Гц, зависит от дозы ЛС, может возникнуть в любой момент во время лечения и обычно уменьшается в течение нескольких недель после снижения дозы или отмены препарата. Использование амиодарона в дозе 200 мг/сут, по-видимому, может свести риск развития ЛИТ к минимуму [5].

У пациентов, длительно получающих *циклоспорин А* и *такролимус*, может развиваться ЛИТ, который у большинства пациентов (39,1%) вовлекает как верхние, так и нижние конечности, а в 24,1% случаев – верхние конечности вместе с мышцами головы/лица [18]. Тремор у пациентов, получающих такролимус, встречается чаще и выражен сильнее по сравнению с пациентами, получающими циклоспорин А [18, 19].

Также имеются описания клинических случаев ЛИТ в сочетании с другими неврологическими нарушениями на фоне применения *антибактериальных препаратов*: аминогликозидов (гентамицин), карбапенемов (имипенем + циластатин), цефалоспоринов (цефутоксим), фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, trovafloxacin), комбинации сульфаниламида и ингибитора синтеза фолиевой кислоты (сульфаметоксазол/триметоприм), гликопептидов (ванкомицин), макролидов (эритромицин), пенициллинов (карбенициллин), комбинации пенициллина и ингибитора β -лактамазы (пиперацillin/тазобактам) и тетрациклинов (доксидиклин) [20].

Заключение

Таким образом, ЛИТ является НР ряда часто применяемых ЛС из разных групп, чаще всего его развитие ассоциировано с приемом антипсихотиков. Соответственно,

крайне важны повышение информированности врачей различных специальностей о данной НР, своевременное выявление и коррекция ЛИТ, а также профилактика его развития.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamble N, Pal PK. Tremor syndromes: A review. *Neurol India*. Mar-Apr 2018;66(Supplement):S36-S47. doi: 10.4103/0028-3886.226440
2. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol*. 2005 Dec;4(12):866-76. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70250-7
3. Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1400 p.
4. Martino D, Karnik V, Osland S, et al. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 2018 Jan;63(11):706743718777392. doi: 10.1177/0706743718777392
5. Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, Sethi KD. Insights into pathophysiology from medication-induced tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017 Nov22;7:442. doi: 10.7916/D8FJ2V9Q. eCollection 2017.
6. Lan L, Zhao X, Jian S, et al. Investigation of the risk of valproic acid-induced tremor: clinical, neuroimaging, and genetic factors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 Jan;239(1):173-84. doi: 10.1007/s00213-021-06004-5
7. Cazzola M, Matera MG. Tremor and $\beta(2)$ -adrenergic agents: is it a real clinical problem? *Pulm Pharmacol Ther*. 2012 Feb;25(1):4-10. doi: 10.1016/j.pupt.2011.12.004
8. Левин ОС. Лекарственные дискинезии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014;(3):4-13. [Levin OS. Drug dyskinesia. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2014;(3):4-13 (In Russ.)].
9. Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):865-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.96
10. Raethjen J, Lemke MR, Lindemann M, et al. Amitriptyline enhances the central component of physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jan;70(1):78-82. doi: 10.1136/jnnp.70.1.78
11. Zhang B, Wang C, Cui L, et al. Short-term efficacy and tolerability of paroxetine versus placebo for panic disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2020 Mar;11:275. doi: 10.3389/fphar.2020.00275
12. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec;12:CD009138. doi: 10.1002/14651858.CD009138.pub2
13. Mavissakalian MR. Imipramine vs. sertraline in panic disorder: 24-week treatment completers. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Sep-Dec;15(3-4):171-80. doi: 10.1023/b:acli.0000008170.74985.b6
14. Baek JH, Kinrys G, Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jan;129(1):17-23. doi: 10.1111/acps.12171
15. Arbaizar B, Gomez-Acebo I, Llorca J. Postural induced-tremor in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Dec;62(6):638-45. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01877.x
16. Ind PW, Villasante C, Shiner RJ, et al. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):859-66. doi: 10.1183/09031936.02.00278302
17. Lloyd C, Arshad A, Jara P, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of tacrolimus or cyclosporine a microemulsion in children post liver transplantation. *Transplant Direct*. 2021 Sep 20;7(10):e765. doi: 10.1097/TXD.0000000000001221
18. Erro R, Bacchin R, Magrinelli F, et al. Tremor induced by Calcineurin inhibitor immunosuppression: a single-centre observational study in kidney transplanted patients. *J Neurol*. 2018 Jul;265(7):1676-83. doi: 10.1007/s00415-018-8904-x
19. Coe CL, Horst SN, Izzy MJ. Neurologic toxicities associated with tumor necrosis factor inhibitors and calcineurin inhibitors. *Neurol Clin*. 2020 Nov;38(4):937-51. doi: 10.1016/j.ncl.2020.07.009
20. Jacob JS, Cohen PR. Doxycycline-induced hand tremors: case report and review of antibiotic-associated tremors. *Cureus*. 2020 Oct 3;12(10):e10782. doi: 10.7759/cureus.10782
21. Truong DD, Frei K. Setting the record straight: The nosology of tardive syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Feb;59:146-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.025
22. Revet A, Montastruc F, Roussin A, et al. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry*. 2020 Jun;20(1):308. doi: 10.1186/s12888-020-02711-z
23. Alonso-Juarez M, Torres-Russotto D, Crespo-Morfin P, Baizabal-Carvallo JF. The clinical features and functional impact of valproate-induced tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Nov;44:147-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.09.011
24. Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, et al. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):320-3. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.36204.x
25. Fröscher W, Keller F, Vogt H, Krämer G. Prospective study on concentration-efficacy and concentration-toxicity: correlations with lamotrigine serum levels. *Epileptic Disord*. 2002 Mar;4(1):49-56.
26. Yang JH, Chung SW, Kim JS. Action tremor associated with lamotrigine monotherapy. *J Mov Disord*. 2010 May;3(1):18-9. doi: 10.14802/jmd.10005
27. Watson JM, Richens A. The effects of salbutamol and terbutaline on physiological tremor, bronchial tone and heart rate. *Br J Clin Pharmacol*. 1974 Jun;1(3):223-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.1974.tb00240.x
28. Shrewsbury S, Hallett C. Salmeterol 100 microg: an analysis of its tolerability in single- and chronic-dose studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Dec;87(6):465-73. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62259-4
29. Lötvall J, Lunde H, Svedmyr N. Onset of bronchodilation and finger tremor induced by salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Can Respir J*. 1998 May-Jun;5(3):191-4. doi: 10.1155/1998/364639
30. Moroi MK, Ruzieh M, Aboujamous NM, et al. Dataset for amiodarone adverse events compared to placebo using data from randomized controlled trials. *Data Brief*. 2019 Nov;28:104835. doi: 10.1016/j.dib.2019.104835
31. Sirisena D, Williams DR. My hands shake — classification and treatment of tremor. *Aust Fam Physician*. 2009 Sep;38(9):678-83.
32. Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Соловьева АС. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-91-97
33. [Ostroumova TM, Ostroumova OD, Soloveva AS. Drug-induced parkinsonism. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-91-97 (In Russ.)].
34. Hess CW, Pullman SL. Tremor: clinical phenomenology and assessment techniques. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2012;2:tre-02-65-365-1. doi: 10.7916/D8W1C41
35. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*. 2001 Jun;24(6):716-35. doi: 10.1002/mus.1063

35. Иллариошкин СН, Иванова-Смоленская ИА. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств «Двигательные расстройства»). Москва: Атмосфера; 2011. 360 с.
[Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA. *Drozhatel'nyye giperkinezy: Rukovodstvo dlya vrachey (Seriya rukovodstv "Dvigatel'nyye rassstroystva")* [Quivering Hyperkineses: A guide for physicians ("Motion Disorders" Series)]. Moscow: Atmosphere; 2011. 360 p. (In Russ.)].
36. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
37. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека.* 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126
[Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Farmakonadzor. Farmateka.* 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 (In Russ.)].
38. Zadori D, Véres G, Szalardy L, et al. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Jun;14(6):877-90. doi: 10.1517/14740338.2015.1032244
39. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013 Jul;3:tre-03-161-4138-1. doi: 10.7916/D88P5Z71

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.02.2022/29.03.2022/02.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

Толмачева В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>