

Эффективность противопаркинсонической терапии в коррекции тремора по данным треморографии



Богачева В.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Цель исследования — оценить эффективность противопаркинсонических препаратов разных групп с учетом частотно-амплитудных характеристик в коррекции дрожательного гиперкинеза при болезни Паркинсона (БП) под контролем треморографии.

Материал и методы. Наблюдались 172 пациента с верифицированным диагнозом БП. С учетом возраста и противопоказаний пациенты были разделены на четыре группы, получавшие один из четырех препаратов в монотерапии: агонисты дофаминовых рецепторов (АДР; прамипексол), препараты леводопы (Тидомет форте), холинолитики (бипериден), амантадины (амантадина сульфат). До начала лечения и после подобранной терапии пациентам проводилась треморография с исследованием частоты, амплитуды и продолжительности тремора во времени в четырех стандартных пробах.

Результаты. Все противопаркинсонические препараты уменьшали тремор покоя, при этом эффективность прамипексола в лечении тремора на ранних стадиях заболевания была сопоставима с таковой леводопы. При усилении тяжести заболевания эффективность АДР снижалась, в то время как леводопы, наоборот, становилась более значимой. Наименьшую эффективность при треморе покоя показал амантадина сульфат. Эффективность холинолитиков в отношении тремора высока, однако неоднородна.

Заключение. Показана целесообразность использования треморографии при выборе индивидуальной программы лечения для пациентов с дрожательным гиперкинезом при БП, а также подтверждена высокая эффективность леводопы при дрожательном гиперкинезе.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; тремор; лекарственная терапия; леводопы.

Контакты: Вероника Андреевна Богачева; ronika1988@mail.ru

Для ссылки: Богачева ВА, Захаров ДВ, Михайлов ВА. Эффективность противопаркинсонической терапии в коррекции тремора по данным треморографии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-34-40

Efficacy of antiparkinsonian therapy in tremor correction according to tremorography

Bogacheva V.A., Zakharov D.V., Mikhailov V.A.

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
3, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia

Objective: to evaluate the efficacy of antiparkinsonian drugs of different groups considering the frequency-amplitude characteristics in the correction of tremulous hyperkinesia in Parkinson's disease (PD) using tremorography.

Material and methods. 172 patients with a confirmed diagnosis of PD were observed. Taking into account age and contraindications, patients were divided into four groups receiving one of four drugs in monotherapy: dopamine receptor agonists (ADR; pramipexole), levodopa (Tidomet forte), anticholinergics (biperiden), amantadines (amantadine sulfate). Before starting treatment and after completion of the selected therapy, patients underwent tremorography to analyse the frequency, amplitude and duration of tremor over time in four standard tests.

Results. All antiparkinsonian drugs reduced rest tremor, and the efficacy of pramipexole in treating tremor was comparable to that of levodopa in the early stages of the disease. As the severity of the disease increased, the efficacy of ADRs decreased, whereas levodopa became more important. Amantadine sulfate showed the lowest efficacy in rest tremor. The efficacy of anticholinergics against tremor is high but inconsistent.

Conclusion. We demonstrated feasibility of using tremorography in the selection of an individualised treatment programme for patients with shaking hyperkinesia in PD, and the high efficacy of levodopa in shaking hyperkinesia was confirmed.

Keywords: Parkinson's disease; tremor; drug therapy; levodopa.

Contact: Veronika Andreevna Bogacheva; ronika1988@mail.ru

For reference: Bogacheva VA, Zakharov DV, Mikhailov VA. Efficacy of antiparkinsonian therapy in tremor correction according to tremorography. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):34–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-34-40

Лекарственная терапия является основным методом лечения болезни Паркинсона (БП). Цель такого лечения — максимально возможное восстановление нарушенных функций и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. При решении вопроса о выборе тактики и сроках начала лекарственной терапии необходимо учитывать ряд обстоятельств: степень тяжести БП, возраст, доминирующую клиническую форму, известную клиническую эффективность препаратов и их побочные эффекты, наличие когнитивного дефицита, психоорганического синдрома; сопутствующие соматические заболевания и противопоказания [1], а также «личные факторы»: характер профессиональной деятельности, семейное положение и микросоциальное окружение больного в семье, особенности его отношения к симптомам и лечению, особенности личности и др. [2]. Лечебная программа для каждого пациента должна быть индивидуализирована с учетом проявления отдельных симптомов заболевания, степени функциональной дезадаптации, а также возможных нежелательных явлений терапии.

Действие всех медикаментозных средств, применяемых при лечении БП, направлено на увеличение синтеза дофамина в мозге, стимуляцию выброса дофамина из пресинаптической терминали и/или блокирование его обратного поглощения пресинаптическими структурами, на поддержку катаболизма дофамина, стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов, замедление гибели нейронов и прогрессирования заболевания [3, 4]. Основными противопаркинсоническими средствами являются: препараты леводопы (L-допы), агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы ферментов метаболизма дофамина — катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы В (МАО-В), амантадины и центральные холинолитики, а также ингибиторы обратного захвата дофамина и агонисты 2А-аденозиновых рецепторов.

Учитывая неоднородность клинических проявлений, длительность заболевания, а также предполагаемое различие механизмов развития тремора при БП, можно предположить, что препараты, применяемые при БП, имеют разное влияние на симптомы заболевания, в том числе и на дрожательный гиперкинез [5–8]. Также необходимо отметить, что большинство клинических исследований, посвященных эффективности коррекции дрожательного гиперкинеза, основаны на субъективных оценках пациента и/или специалиста и не включают сравнение результативности более чем двух противопаркинсонических средств.

Тремор при БП может уменьшаться не только на фоне применения противопаркинсонических средств. Так, тремор покоя (ТрП) в большей степени корригируется противопаркинсоническими препаратами (леводопа, некоторые АДР, амантадин), а при треморе действия более эффективны блокаторы β -адренорецепторов [9]. Применяют и другие лекарственные средства, обладающие противотреморной активностью: пропранолол, гексамидин. Кроме этого, эффективны атенолол, алпразолам, антиконвульсанты (габапентин, топирамат). Еще один препарат, который показал хорошую эффективность при треморе, — это клозапин. ТрП и постуральный тремор (ПТр) с его помощью можно уменьшить у 72% пациентов с БП, а показатели тремора можно снизить на 64% [10]. Помимо антитреморного эффекта,

преимущество его антипсихотического действия может иметь значение у пациентов, страдающих психозом. В ряде случаев оправдана комбинация групп препаратов, которая определяется соотношением разных типов дрожания у конкретного больного.

Таким образом, несмотря на разнородность тремора и неодинаковый эффект противопаркинсонических препаратов, авторы подавляющего большинства обнаруженных нами в современной специализированной литературе исследований, касающихся влияния лекарственных средств на дрожательный гиперкинез, опирались на субъективные данные врача-исследователя и/или пациента, без учета количественных характеристик тремора, и, как следствие, результаты этих исследований нередко противоречили друг другу.

Цель нашего исследования — оценить эффективность противопаркинсонических препаратов разных групп в коррекции дрожательного гиперкинеза при БП под контролем треморографии с учетом частотно-амплитудных характеристик.

Материал и методы. Для оценки эффективности воздействия терапии на дрожательный гиперкинез было отобрано 172 пациента с верифицированным диагнозом «БП, дрожательная форма» (установленным по критериям Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании), не получавших ранее специфической фармакотерапии [11]. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Согласно отечественным и мировым рекомендациям [12–17], с учетом возраста и противопоказаний пациенты были разделены на четыре группы, получавшие один из четырех препаратов в монотерапии:

- 1) группа АДР (среди всех АДР был выбран прамипексол, как препарат, наиболее зарекомендовавший себя в коррекции тремора из этой группы);
- 2) группа леводопы (был выбран Тидомет форте — один из лидеров на российском рынке);
- 3) группа холинолитиков (в частности, бипериден, как наиболее доступный препарат);
- 4) группа амантадинов (был выбран амантадина сульфат, как препарат с лучшей переносимостью).

До начала лечения и после подобранной терапии пациентам проводилась треморография с исследованием частоты, амплитуды и протяженности тремора во времени (продолжительность тремора за определенный временной промежуток, выраженная в процентах) в четырех стандартных пробах. Окончание подбора терапии обуславливалось достижением желаемого результата (практически полное исчезновение тремора), или достижением максимальной терапевтической дозы, или достижением максимально переносимой дозы.

Для процедуры треморографии мы использовали полиграфический компьютерный усилитель «КАРДИ2-НП» с акселерометрическим датчиком AxSens (ТУ 4250-028-17635079—2011, сертификат соответствия № РОСС RU.МЛ04.Н00777). Устройство состоит из датчика тремора, микрокомпьютера и программы для обработки полученных данных. Датчик тремора представляет собой трехосевой акселерометр, который крепится на палец пациента и передает измерения тремора по трем координатным осям на устройство — треморограф. Анализ тремора по

трем координатным осям объединяется в отдельный сложный показатель общего перемещения на основании алгоритма математической обработки, который устраняет некоторые нетреморные сигналы (вращательные составляющие, направление относительно силы земного притяжения и другие искажения). Процедура измерения тремора, включающая перезакрепление устройства, длилась не более 10–15 мин и содержала исследование в четырех последовательных позициях конечностей. В первом положении руки удерживались вытянутыми вперед (исследование ПТр), во втором — руки находились в положении покоя (исследование ТрП). Третья проба — исследование ПТр с использованием стандартного «груза» (135 г). В четвертой пробе проводилось целенаправленное движение, например выполнялась пальценосовая проба (исследование кинетического тремора — КТр). При обследовании пациента запись каждой пробы выполнялась в течение 15 с последовательно на обеих руках.

При анализе треморографических данных учитывались средние значения в трех проведенных пробах следующих показателей: 1) частота тремора, Гц; 2) амплитуда тре-

мора (полученная с помощью математической обработки первичных данных в акселерометрических приборах), mG; 3) протяженность тремора во времени, %.

Данные, полученные в результате исследования, переносились на персональный компьютер для дальнейшего анализа с возможностью наглядного представления информации в виде графиков, таблиц, а также печатания результатов и хранения их в базе данных.

Статистическая обработка данных. В работе были использованы методы описательной статистики, оценка центральных тенденций (Me), подсчет средних значений (M) и стандартной ошибки среднего значения (m) для количественных показателей, производилась оценка нормальности распределения с помощью критерия Колмогорова—Смирнова, а также расчет частоты и процентной доли номинативных данных. Динамика состояния оценивалась путем сравнения с помощью Т-критерия Вилкоксона для зависимых выборок, также оценивались взаимосвязи между показателями с помощью коэффициента корреляции Спирмена, результаты учитывались при уровне значимости не ниже 95% ($p < 0,05$).

Группы значимо ($p < 0,05$) различались по возрасту, давности начала двигательных симптомов и стадии заболевания. По характеристикам тремора группы значимых различий не имели. Кроме того, все четыре группы показали значимую положительную корреляционную взаимосвязь ($p < 0,05$) частоты и амплитуды ПТр со стадией заболевания, а также частоты КТр со стадией заболевания. Общая клиническая характеристика группы пациентов отражена в таблице.

Результаты. В процессе лечения большинство пациентов отметили уменьшение дрожания и улучшение движений. Частота тремора в среднем по группам значимо не изменилась ($p > 0,05$).

На рис. 1 представлена динамика амплитуды и протяженности тремора во времени в группе АДР ($n=50$), 13 пациентов которой получали прамипексол в средней дозе (4,27 мг/сут), а 37 пациентов — в максимальной дозе (4,5 мг/сут).

Выявлено значимое ($p < 0,05$) уменьшение амплитуды и протяженности тремора во времени. Амплитуда ТрП уменьшилась на 44% (на $11,23 \pm 2,04$). Протяженность ТрП уменьшилось на 32,16%.

Также мы сравнили изменение характеристик тремора у пациентов до 65 лет с общей средней брадикинезией $1,25 \pm 0,63$ балла по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) и старше

Общая клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

General clinical characteristics of the patients in the study groups

Показатель	Группа			
	АДР (n=50)	Л-допа (n=52)	холинолитик (n=45)	амантадин (n=25)
Возраст, годы	65,22±0,89 (65,50)	67,27±0,67 (68,00)	65,82±0,89 (65,00)	61,60±1,36 (63,00)
Давность начала двигательных симптомов, мес	15,04±1,12 (12,00)	15,42±0,97 (18,00)	14,73±1,14 (12,00)	9,08±0,86 (8,00)
Стадия БП по Хен—Яру	1,72±0,06 (2,00)	1,77±0,06 (2,00)	1,73±0,07 (2,00)	1,44±0,10 (1,00)
Частота, Гц:				
ТрП	4,63±0,08 (4,59)	4,69±0,07 (4,69)	4,95±0,09 (4,85)	4,80±0,14 (4,75)
ПТр	4,43±0,43 (5,04)	4,05±0,38 (4,99)	4,57±0,40 (5,23)	4,63±0,50 (5,22)
КТр	4,42±0,46 (5,46)	4,25±0,38 (5,04)	4,19±0,43 (4,98)	4,85±0,46 (5,26)
Амплитуда, mG:				
ТрП	36,76±7,95 (13,00)	41,46±10,82 (16,00)	37,38±12,52 (18,00)	31,08±8,85 (16,00)
ПТр	66,96±16,43 (21,00)	62,73±17,90 (16,00)	72,09±18,66 (32,00)	62,32±10,01 (58,00)
КТр	45,16±8,40 (21,50)	41,60±12,04 (14,00)	51,69±16,18 (13,00)	45,76±13,40 (27,00)
Протяженность во времени, %:				
ТрП	47,94±3,97 (50,50)	54,27±4,22 (58,50)	53,04±4,44 (60,00)	48,08±6,17 (44,00)
ПТр	39,02±5,06 (28,00)	38,35±5,35 (25,00)	40,20±5,32 (30,00)	34,64±6,46 (27,00)
КТр	18,94±3,21 (12,50)	23,96±3,33 (18,00)	15,38±2,69 (11,00)	13,28±1,92 (12,00)

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$, в скобках указана медиана.

65 лет с общей средней брадикинезией $3,31 \pm 0,87$ балла по UPDRS. При детальном анализе полученных результатов было выявлено, что у пациентов до 65 лет с начальными проявлениями двигательных нарушений отмечалось уменьшение ТрП на 45% от исходного, а у пациентов старше 65 лет с длительностью заболевания более одного года ТрП уменьшился всего на 14%.

В среднем по группе при анализе данных безотносительно давности заболевания амплитуда уменьшилась на 17% (на $9,73 \pm 1,93$ mG), протяженность ПТр также уменьшилась на 17%.

Амплитуда КТр уменьшилась на 13% (на $5,21 \pm 0,52$ mG), а протяженность — на 3,5%.

Таким образом, результаты лечения отражают эффективность препарата в отношении всех видов тремора, с преимущественным влиянием на ТрП. Наш анализ подтвердил, что прамипексол больше ориентирован на пациентов с начальными проявлениями двигательных нарушений и преимущественно с ТрП. Кроме того, нами показано, что эффективность АДР снижается в старшей возрастной группе и при увеличении стажа заболевания. Также следует учитывать, что высокую эффективность прамипексола нельзя экстраполировать на все АДР вследствие различной аффинности препаратов к разным дофаминовым рецепторам.

Препараты леводопы (Тидомет форте) также показали высокую эффективность в отношении ТрП. В среднем по группе значимо ($p < 0,05$) изменялась частота ПТр (увеличение на 2,8%).

На рис. 2 показана динамика амплитуды и протяженности тремора во времени в группе лечения препаратами леводопы, пациенты которой получали препарат в средней суточной дозе 750 мг/сут.

Таким образом, в указанной группе амплитуда ТрП в процессе лечения уменьшилась в среднем на 34% (на $10,52 \pm 1,27$ mG), а протяженность тремора во времени — на 35%. Амплитуда ПТр уменьшилась на 10% (на $5,7 \pm 1,38$ mG), протяженность — на 20,6%. Амплитуда КТр уменьшилась на 9% ($3,43 \pm 0,71$ mG), протяженность — на 11%.

Как и в группе, получавшей АДР, мы проанализировали изменение характеристик тремора у пациентов до 65 лет с общей средней брадикинезией $2,71 \pm 0,66$ балла по UPDRS и у пациентов старше 65 лет с общей

средней брадикинезией $3,81 \pm 0,46$ балла по UPDRS. Более значимое уменьшение дрожательного гиперкинеза — на 42% — отмечалось у пациентов старшей возрастной группы и с большей длительностью заболевания.

На рис. 3 показана динамика амплитуды и протяженности тремора во времени в группе лечения холинолитиками, 28 пациентов которой получали бипериден в средней дозе 5,03 мг/сут, что было обусловлено достижением терапевтического эффекта или ограничивалось появлением побочных эффектов. Семнадцать пациентов получали бипериден в максимальной дозе. Учитывая возрастание побоч-

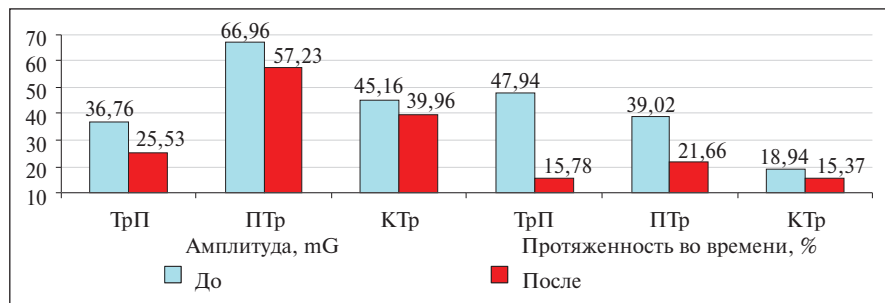


Рис. 1. Динамика амплитуды тремора и его протяженности во времени в процессе лечения прамипексолом. Значимость различий по сравнению с уровнем до лечения — $p < 0,05$ (здесь и на рис. 2–4)

Fig. 1. Dynamics of tremor amplitude and its duration over time during treatment with pramipexole. Significance of differences compared to pre-treatment levels — $p < 0.05$ (here and in Fig. 2–4)

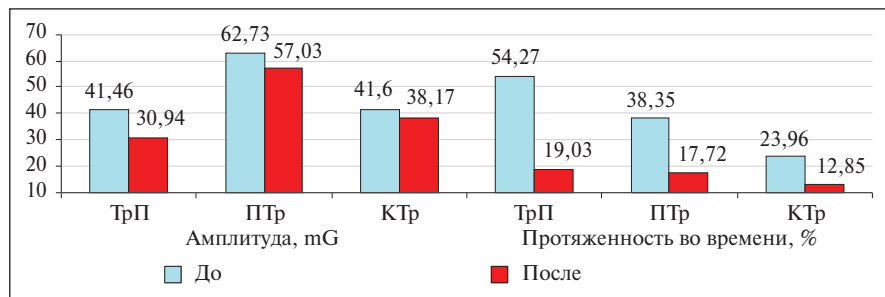


Рис. 2. Динамика амплитуды тремора и его протяженности во времени в процессе лечения препаратами леводопы

Fig. 2. Dynamics of tremor amplitude and its duration over time during treatment with levodopa medication

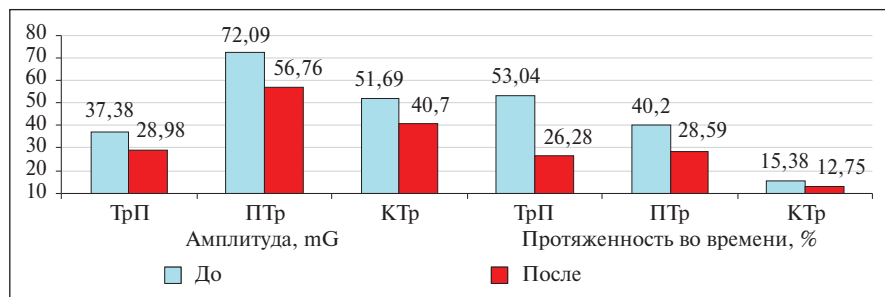


Рис. 3. Динамика амплитуды тремора и его протяженности во времени в процессе лечения бипериденом

Fig. 3. Dynamics of tremor amplitude and its duration over time during treatment with biperiden

ных эффектов холинолитиков у пациентов старшей возрастной группы [18, 19], бипериден назначался только пациентам до 65 лет.

Таким образом, в этой группе отмечалось значимое уменьшение амплитуды ТрП на 29% (на $8,4 \pm 2,17$ mG), а ПТр и КТр — на 27%. Протяженность ТрП во времени уменьшилась на 26%, ПТр — на 11,6%, КТр — на 2%.

Бипериден, в отличие от других препаратов, показал высокую эффективность в отношении постурального и кинетического видов тремора. Вместе с тем в отношении ТрП холинолитики также показали высокую эффективность, однако их применение ограничивалось серьезными побочными эффектами.

На рис. 4 представлена динамика объективных показателей тремора по группе амантадинов, пациенты которой получали ПК-Мерц в средней суточной дозе 551,28 мг/сут.

При анализе полученных результатов было выявлено, что амплитуда ТрП уменьшилась на 5% (на $1,48 \pm 0,93$ mG), ПТр — на 2% (на $1,26 \pm 0,33$ mG) и КТр — на 4% (на $2,1 \pm 0,62$ mG). Протяженность ТрП во времени уменьшилась на 13%, ПТр — на 5,6%, КТр — на 1%. Полученные значения имели тенденцию к значимости. Субъективно пациенты отмечали некоторое улучшение, однако незначительное.

Обсуждение. Известно, что эффект леводопы наиболее выражен при брадикинезии, тогда как ее влияние на контроль тремора относительно вариабельно [20–22]. Исследования последних лет [23, 24] демонстрируют данные о неоднородности влияния леводопы на тремор: у 28% пациентов тремор существенно снижался, у 33% — уменьшался минимально, у 39% — не изменялся.

Начальная стадия заболевания обычно сопровождается слабо или умеренно выраженными клиническими проявлениями, которые, согласно большинству современных рекомендаций [12, 13, 25–27], вполне успешно можно контролировать и другими дофаминергическими средствами, особенно у пациентов моложе 60–70 лет [28, 29]. Вместе с тем у пациентов старшей возрастной группы риск развития нежелательных явлений (когнитивное снижение, продуктивные психические расстройства и др.) делает препараты леводопы средством первой линии, а нередко и единственно возможным.

По данным отечественных авторов, АДР уменьшают дрожательный гиперкинез при БП на 29% [14]. Прамипексол, апоморфин и другие АДР могут усиливать эффект леводопы, обеспечивая больший контроль тремора [30, 31]. Их можно использовать в качестве начальной монотерапии или как адъювантное дополнение к леводопе. Добавление прамипексола к леводопе приводит к снижению показателей тремора примерно на 45% по UPDRS и значительно снижает частоту возникновения тремора в часы бодрствования, что регистрируется с помощью долговременной электромиографии [30].

Амантадины уменьшают проявления гипокинезии, снижают выраженность ригидности, улучшают ходьбу, но слабо влияют на выраженность тремора [1]. Однако исследований, посвященных оценке влияния препаратов этой группы на различные виды тремора, в доступной литературе нами обнаружено не было.

Применение препаратов из группы холинолитиков обусловлено их высокой антитреморной активностью. Вместе с тем они имеют ряд существенных ограничений в связи с высоким риском развития психотических нарушений и деменции наряду с низкой эффективностью в коррекции гипокинезии и ригидностью. В качестве «ниши» применения этих средств традиционно рассматривается молодой возраст пациентов с преимущественно дрожательной формой болезни и/или невозможность, а также незначительная эффективность применения АДР или других противопаркинсонических препаратов.

Таким образом, по субъективным данным (применение рейтинговых шкал, визуальные данные) [9], в отношении тремора наиболее эффективными после леводопы считаются холинолитики, чуть менее эффективными — АДР (в частности, прамипексол), а далее, по убывающей, — амантадины и ингибиторы МАО-В. Следует отметить, что и леводопы, и АДР являются самыми эффективными препаратами для лечения большинства симптомов при БП, включая ТрП [18, 32–34]. Исследование «МИРАЖ» [35] продемонстрировало, что динамика выраженности дрожательного гиперкинеза не зависит от увеличения или уменьшения дозы леводопы в течение всего периода исследования, было показано влияние прамипексола и на ТрП, и на постурально-кинетический тремор. Эффективность терапии в этом исследовании оценивалась только на основании данных рейтинговых шкал, без использования объективных (инструментальных) методов. Протоколом ведения больных с БП для усиления эффекта терапии рекомендуется применять холинолитики, бета-блокаторы, амантадины, а в наиболее резистентных случаях — клозапин [12].

При изучении оценки эффективности терапии объективными данными подтверждено, что все противопаркинсонические препараты уменьшают ТрП, при этом эффективность прамипексола в лечении тремора на ранних стадиях заболевания сопоставима с таковой леводопы. При усилении тяжести заболевания эффективность АДР снижается, в то время как леводопы, наоборот, становится более значимой. Наименьшую эффективность при ТрП показал амантадина сульфат. Эффективность холинолитиков в отношении тремора высока, однако неодно-

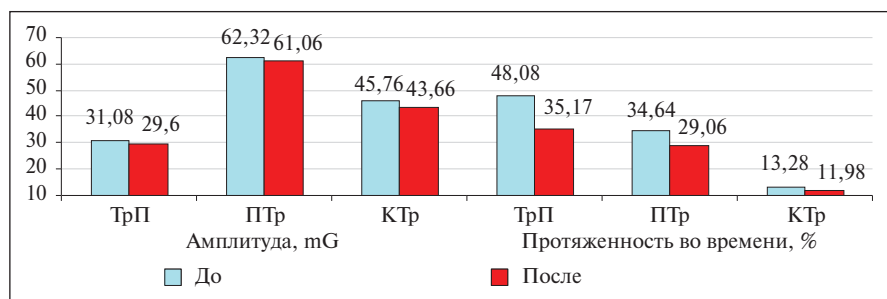


Рис. 4. Динамика амплитуды тремора и его протяженности во времени в процессе лечения препаратом ПК-Мерц

Fig. 4. Dynamics of tremor amplitude and its duration over time during treatment with PK-Merc

родна. При ТрП их эффективность сопоставима с АДР, но в некоторых случаях уступает им. В отношении постурально-кинетического тремора их эффективность значительно выше, чем в группе АДР и группе, получавшей препараты леводопы, тем не менее их назначение ограничено из-за увеличения с возрастом частоты и выраженности побочных эффектов.

Заключение. Проведенное нами исследование еще раз доказывает актуальность объективных методов контроля терапии (тремографии) при выборе индивидуальной программы лечения для пациентов с дрожательным гиперкинезом при БП, а также подтверждает высокую эффективность леводопы (Тидомет форте) при дрожательном гиперкинезе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Литвиненко ИВ, Одинак ММ. Рациональный подход к медикаментозной терапии — основа обеспечения качества жизни при болезни Паркинсона. *Военно-медицинский журнал*. 2004;325(4):47–53. [Litvinenko IV, Odinak MM. Rational approach to drug therapy is the basis for life quality management in patients with Parkinson's disease. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2004;325(4):47–53 (In Russ.).]
2. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ, редакторы. Неврология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1035 с. [Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB. *Nevrologiya: Natsionalnoye rukovodstvo* [Neurology: National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1035 p. (In Russ.).]
3. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):548–60. doi: 10.1001/jama.2019.22360
4. Madelein van der Stouwe AM, Nieuwhof F, Helmich RC. Tremor pathophysiology: lessons from neuroimaging. *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug;33(4):474–81. doi: 10.1097/WCO.0000000000000829
5. Timmer J, Lauk M, Vach W, et al. A test for a difference between spectral peak frequencies. *Comp Stat Data Anal*. 1999;30:45–55.
6. Raethjen J, Govindan RB, Muthuraman M, et al. Cortical correlates of the basic and first harmonic frequency of Parkinsonian tremor. *Clin Neurophysiol*. 2009 Oct;120(10):1866–72. doi: 10.1016/j.clinph.2009.06.028. Epub 2009 Sep 12.
7. Pollok B, Makhloufi H, Butz M, et al. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. *Mov Disord*. 2009 Jan 15;24(1):91–8. doi: 10.1002/mds.22318
8. Dirks MF, Bologna M. The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *J Neurol Sci*. 2022 Apr 15;435:120196. doi: 10.1016/j.jns.2022.120196. Epub 2022 Feb 19.
9. Голубев ВЛ. Диагностика и терапия дрожательной формы болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин СН, Яхно НН, редакторы. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Москва: Диалог; 2008. С. 85–8. [Golubev VL. Diagnosis and treatment of the shaking form of Parkinson's disease. In: Illarioshkin SN, Yakhno NN, editors. *Bolezn Parkinsona i rasstroystva dvizheniy* [Parkinson's disease and movement disorders.]. Moscow: Dialog; 2008. P. 85–8 (In Russ.).]
10. Yaw TK, Fox SH, Lang AE. Clozapine in Parkinsonian Rest Tremor: A Review of Outcomes, Adverse Reactions, and Possible Mechanisms of Action. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Dec 30;3(2):116–24. doi: 10.1002/mdc3.12266
11. Нодель МР. Современные диагностические критерии болезни Паркинсона. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):92–6. doi: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96 [Nodel M.R. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):92–6. doi: 10.37586/2686-8636-1-2021-92-96 (In Russ.).]
12. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона (G20) [утвержден Минздравсоцразвития РФ 14.01.2005]. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005;(3):74–166. [Patient management protocol. Parkinson's disease (G20) [approved by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on January 14, 2005]. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2005;(3):74–166 (In Russ.).]
13. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):16–34. doi: 10.1111/ene.12022. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):406.
14. Федорова НВ, Шток ВН. Стратегия и тактика лечения болезни Паркинсона. *Консилиум*. 2001;(5):237–42. [Fedorova NV, Shtok VN. Strategy and tactics for treating Parkinson's disease. *Konsilium*. 2001;(5):237–42 (In Russ.).]
15. Преображенская ИС, Яхно НН. Лечение болезни Паркинсона. *Consilium Medicum*. 2002;4(2):85–91. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Treatment of Parkinson's disease. *Consilium Medicum*. 2002;4(2):85–91 (In Russ.).]
16. Карабань ИН и др. Болезнь Паркинсона (G20): Клинические рекомендации. *Новости медицины и фармации: Психиатрия и неврология*. 2007;215. Доступно по ссылке: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1396> (дата обращения 19.02.2014).
- [Karaban IN et al. Parkinson's disease (G20): Clinical guidelines. *Novosti meditsiny i farmatsii: Psikihiatriya i nevrologiya*. 2007;215. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1396> (accessed 19.02.2014) (In Russ.).]
17. Левин ОС. Стандарты лечения болезни Паркинсона. *Лечащий врач*. 2007;8/9. Доступно по ссылке: <http://www.lvrach.ru/2007/08/4716383/> (дата обращения 20.06.2015). [Levin OS. Standards of treatment for Parkinson's disease. *Lechashchiy vrach*. 2007;8/9. Available at: <http://www.lvrach.ru/2007/08/4716383/> (accessed 20.06.2015) (In Russ.).]
18. Левин ОС, Датиева ВК. Тремор при болезни Паркинсона: особенности феноменологии и лечения. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014;(3):14–9. [Levin OS, Datiyeva VK. Tremor in Parkinson's disease: features of phenomenology and treatment. *Sovremennaya terapiya v psikihiatrii i nevrologii*. 2014;(3):14–9 (In Russ.).]
19. Голубев ВЛ. Алгоритм лечения ранних стадий болезни Паркинсона. *Атмосфера: Нервные болезни: Неврологический алгоритм*. 2005;(4):9–12. [Golubev VL. Treatment algorithm for early stages of Parkinson's disease. *Atmosfera: Nervnye bolezni: Nevrologicheskii algoritm*. 2005;(4):9–12 (In Russ.).]
20. Голубев ВЛ. Лечение болезни Паркинсона: решенные и нерешенные вопросы. В кн.: Избранные лекции по неврологии. Москва: Эйдос Медиа; 2006. С. 395–420. [Golubev VL. Treatment of Parkinson's disease: resolved and unresolved issues. In: *Izbrannyye leksii po nevrologii* [Selected lectures on neurology]. Moscow: Eydos Media; 2006. P. 395–420 (In Russ.).]
21. Ghosh TK. Early Parkinson's Disease Tremor Characteristics: Identification & Treatment. *J Psychiatry Neurochem Res*. 2023. Epub 04 Sep 2023.
22. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):795–808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338. Epub 2020 Jun 23.
23. Beckers M, Bloem BR, Verbeek MM. Mechanisms of peripheral levodopa resistance in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022 May 11;8(1):56. doi: 10.1038/s41531-022-00321-y

24. Zach H, Dirkx MF, Roth D, et al. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease. *Neurology*. 2020 Sep 15;95(11):e1461-e1470. doi: 10.1212/WNL.0000000000010316. Epub 2020 Jul 10.
25. Смоленцева ИГ. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин СН, Яхно НН, редакторы. *Болезнь Паркинсона и расстройства движений*. Москва: Диалог; 2008. С. 108-11.
[Smolentseva IG. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease. In: Illarioshkin SN, Yakhno NN, editors. *Bolezni Parkinsona i rasstroystva dvizheniy* [Parkinson's disease and movement disorders]. Moscow: Dialog; 2008. P. 108-11 (In Russ.)].
26. Lenka A, Jankovic J. Tremor Syndromes: An Updated Review. *Front Neurol*. 2021 Jul 26;12:684835. doi: 10.3389/fneur.2021.684835
27. De Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, et al. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):452-61. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30036-3. Epub 2020 Mar 12.
28. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clin Neuropharmacol*. 2000 Jan-Feb;23(1):34-44. doi: 10.1097/00002826-200001000-00007
29. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, et al; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20):942-57. doi: 10.1212/WNL.0000000000012868
30. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, 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 Jun;72(6):713-20. doi: 10.1136/jnnp.72.6.713
31. Elble RJ. Tremor and dopamine agonists. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4 Suppl 1):S57-62. doi: 10.1212/wnl.58.suppl_1.s57
32. Карпова ЕА, Иванова-Смоленская ИА, Иллариошкин СН и др. Динамика основных симптомов болезни Паркинсона на фоне терапии пронораном. *Неврологический журнал*. 2003;8(2):49-52.
[Karpova EA, Ivanova-Smolenskaya IA, Illarioshkin SN, et al. Dynamics of the main symptoms of Parkinson's disease during pronoran therapy. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2003;8(2):49-52 (In Russ.)].
33. Левин ОС. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *Лечение нервных болезней*. 2003;4.1(9):14-7.
[Levin OS. Dopamine receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Lecheniye nervnykh bolezney*. 2003;4.1(9):14-7 (In Russ.)].
34. Шавловская ОА. Качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов. *Ремедиум: Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*. 2014;(4):25-8.
[Shavlovskaya OA. Quality of life of patients with Parkinson's disease during therapy with dopamine receptor agonists. *Remedium: Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoy tekhniki*. 2014;(4):25-8 (In Russ.)].
35. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36: результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ». *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):36-48. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852
[Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36-48. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.01.2024/11.03.2024/12.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ЗАО «Торрент Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Богачева В.А. <https://orcid.org/0000-0003-0878-3452>

Захаров Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Михайлов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>