

**ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ****Гузаль Ринатовна Латыпова, Зулейха Абдуллаязновна Залялова***Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и реабилитации  
420012, ул. Бутлерова, 49, e-mail: gusall\_@pochta.ru*

**Реферат.** Представлены результаты изучения особенностей патогенеза и лечения эссенциального тремора. Подробно описаны классические и новые подходы в лечении болезни.

**Ключевые слова:** эссенциальный тремор, ГАМК, лечение, антиконвульсанты.

**ЭССЕНЦИАЛЬ ТРЕМОР: Д•ВАЛАУНЫ•  
ПАТОГЕНЕТИК ЮЛЫ**

Гуз•л Ринат кызы Латыпова,  
Зөл•йха Абдулла•ан кызы • •л•лова

Казан д•үл•т медицина университеты, неврология h•м  
терн•кли•ндеру кафедрасы, 420012, Казан ш•хре,  
Бутлеров урамы, 49 нчы йорт, e-mail: gusall\_@pochta.ru

Эссенциаль тремор патогенезыны• h•м аны д•валауны•  
үзенч•лекл•рен ейр•нү н•ти•л•ре т•къдим ителг•н. • леге  
авыруны д•валауны• классик h•м я•а ысуллары •ентекл•п  
тасвирланган.

Төп төшөнч•л•р: эссенциаль тремор, гамма-аминомай  
кислотасы (ГАМК), д•валау, антиконвульсантлар.

**ESSENTIAL TREMOR: PATHOGENETIC  
APPROACHES IN TREATMENT**

Guzal Rinatovna Latypova,  
Zuleikha Abdullazanovna Zalyalova

The Kazan State Medical University, chair of neurology  
and rehabilitation, 420012, Butlerov str., 49,  
e-mail:gussal@pochta.ru

The current literature review presents the result of studying the specificities, pathogenesis and treatment of the disease, detailed description of conventional and new approaches to the treatment of the disease being presented.

Эссенциальный тремор (ЭТ) — наиболее распространенное наследственное заболевание экстрапирамидной системы, этиология и патогенез которого остаются неясными [10, 19, 29]. Оно характеризуется постуральным дрожанием, усиливающимся при движении [23, 28, 30, 33]. Хотя ЭТ считается доброкачественной болезнью, он нередко служит причиной значительной социальной и функциональной дезадаптации больных [33]. По данным E.D. Louis et al. [32], ЭТ по

распространенности превышает болезнь Паркинсона в 20 раз, поражая до 6% лиц в общей популяции и до 23% людей пожилого возраста [40, 33].

Первое описание ЭТ было предложено более 200 лет назад Sauvages (1768) [15]. Клинически систематизировал эссенциальный тремор Dana в 1887 г. Он считал, что это состояние является наследственной формой двигательного невроза. Первый исчерпывающий обзор сделан Critchey (1949) [15]. В России наибольший вклад в изучение этого заболевания внесли Л.С. Минор (1922—1936), С.Н. Давиденков (1925—1961). Л.С. Петелин (1965—1969), И.А. Иванова-Смоленская (1974—1996) [4, 5]. В 1920 г. российский невролог Л.С. Минор предложил концепцию «status macrobioticus multiparus», что подразумевало сочетание семейного тремора, долголетия и многодетности. В дальнейшем другие исследователи не подтвердили связь ЭТ с долголетием и многодетностью, однако в последнее время вновь появились указания на то, что больные с ЭТ живут дольше, чем их здоровые сверстники [6]. С.Н. Давиденков первый выступил с критикой положения об ЭТ как начальных проявлениях таких дегенеративных заболеваний нервной системы, как болезнь Паркинсона, торсионная дистония, мозжечковые дегенерации. Он указал, что генетический ЭТ и тремор при других заболеваниях не имеют между собой ничего общего [4]. И.А. Ивановой-Смоленской (1980, 1986) впервые в России получены данные о дисбалансе медиаторных систем при ЭТ, предложена клиническая классификация ЭТ, установлен один из типичных генотипов 3q13, что находится в близком соответствии с позицией локуса, идентифицированного в Исландии Gulcher et al. (1985) [7].

Несмотря на длительный период изучения болезни, ее этиология и патогенез не выяснены. Предполагают два основных механизма формирования тремора: наличие центральных и

периферических осцилляций [4, 12]. Центральная осцилляция обеспечивается церебеллоталамо-кортикалной системой, но до сих пор точно воссоздать ее в экспериментах не удалось [42]. Центральные осцилляции возникают в системе, которая объединяет глубинные ядра мозжечка (зубчатое, пробковидное, шаровидное), мелкоклеточную часть красного ядра и нижние оливы (треугольник Молларе). По результатам функциональной нейровизуализации (ПЭТ, функциональная МРТ) у больных с ЭТ выявляется повышение активности в области нижних олив, красного ядра, полушарий, глубинных ядер мозжечка, а также в области бледного шара, таламуса и первичной сенсомоторной коры [13].

Причинами возникновения осцилляций могут быть формирование патологических межнейронных связей, деафферентация или иные механизмы. В развитии тремора и поддержании ритмической активности его генераторов существенная роль принадлежит циркуляции импульсов по нейронным кругам. Известно как минимум 4 нейронных круга: 1) кора — базальные ганглии — таламус — кора; 2) кора — мозжечок — таламус — кора; 3) мозжечок — красное ядро — нижние оливы — мозжечок; 4) кора — спинальные мотонейроны — мышцы-проприорецепторы — таламус — кора [25].

Гиперактивность нейронов нижних олив может быть следствием изменения свойств мембрани нейронов, ослабления тормозных ГАМК-ergicических церебелло-оливарных влияний, изменения функционирования ростральных отделов ствола и влияния других факторов [25]. Есть мнение, что патологический процесс при ЭТ локализуется главным образом в мозжечке, который считается основной церебральной структурой, ответственной за генерацию любого патологического вида тремора [27]. Роль мозжечка в патогенезе тремора подтверждается односторонним уменьшением дрожания после инфаркта ипсолатерального полушария мозжечка [31]. Предполагается также, что центральный пейсмеккер или осциллятор при ЭТ может быть локализован в нижней оливе [11]. Благодаря электротоническим синаптическим контактам, между оливарными нейронами может происходить синхронизация активности целой группы клеток. ГАМК-ergicические влияния на дендриты клеток со стороны глубинных ядер мозжечка, а также серотонинергическая афферентация от ростральных отделов ствола могут уменьшать или увеличивать количество активированных нейронов. Импульсация оливарных нейронов

передается далее на мозжечок, красное ядро, ретикулярные ядра ствола, а далее через таламус на сенсомоторную кору [11]. На важную роль таламуса в патогенезе тремора указывает повышение активности таламуса, выявляемое у больных с ЭТ при позитронно-эмиссионной томографии и функциональной МРТ, а также положительный эффект деструкции или высокочастотной стимуляцииentralного ядра таламуса (зона мозжечковой проекции) [15].

Установлено уменьшение концентрации ГАМК и нормальное количество других аминокислот в ликворе пациентов с ЭТ по сравнению со здоровыми волонтерами [43]. Нарушение ГАМК-ergicической передачи в формировании ЭТ подтверждает уменьшение тремора при лечении ингибиторами ГАМК и приеме алкоголя. Имеются предположения о потенцирующем действии алкоголя на рецепторы ГАМК [34]. ЭТ подавляется габапентином, имеющим сходную с ГАМК структуру [35].

Важно отметить, что двусторонним связям мозжечка с нижней оливой, образованным глутамат- и аспартатергическими ветвистыми волокнами нижней оливы и ГАМК-ergicическими проекциями глубоких ядер мозжечка, придается важное значение в контроле различных двигательных функций произвольных движений [43]. Нарушение этих связей может быть результатом изменения функциональной активности как афферентных систем мозжечка, так и ГАМК-ergicических клеток Пуркинье — основных и единственных проекционных нейронов коры мозжечка, что, вероятнее всего, также имеет ключевое значение в сложных нейротрансмиттерных механизмах генерации тремора [37, 39].

Имеется гипотеза формирования ЭТ посредством синхронизации ритмической активности нижних олив и мозжечка со вторичной дегенерацией клеток Пуркинье гармином, которая через ретикулоспинальный путь передает свою активность мотонейронам [3, 37]. Гармин относится к природным бета-алкалоидам, способным вызвать тремор [39]. Механизмы треморогенного действия этих соединений окончательно не установлены. Показано, что гармин оказывает ингибиторное действие на моноаминооксидазу (МАО) — основной фермент метаболизма, дофамина, норадреналина [15, 31].

Стереотаксис и стимуляция вентропостеролатерального ядра таламуса, а также область проекции паллиодталамического и церебеллоталамического путей одинаково эффективно уменьшают тремор, что служит косвенным

доказательством вовлечения таламуса и сенсомоторной коры в патогенезе ЭТ [9, 18].

Периферическая осцилляция объясняется рефлексом растяжения [1]. Эти осцилляции продуцируются периферическими чувствительными окончаниями, которые рефлекторно индуцируют двигательные модуляции [17]. Пирамидный тракт выступает в роли связующего элемента этих центральной и периферической систем [1].

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о роли различных нейротрансмиттеров в патофизиологических механизмах ЭТ. Доказана роль ГАМК, а также глутамата, адреналина, ацетилхолина в патогенезе дрожания. Однако не выяснены точные механизмы их взаимодействия в ЦНС и периферическом аппарате [40].

Уже на ранних этапах изучения заболевания предпринимались попытки патогенетического лечения с использованием лекарственных средств, влияющих на нейротрансмиттерные системы. Имеется достаточно широкий перечень препаратов, которые используются в терапии ЭТ. Начинать фармакологическое лечение ЭТ принято на том этапе прогрессирования, когда дрожание мешает пациенту в повседневной жизнедеятельности или приносит психологический дискомфорт [30]. Долгое время «золотым стандартом» лечения ЭТ являлись гексамидин и пропранолол, а также комбинация этих препаратов [16]. Их эффективность в монотерапии считается равносильной. Имеется также мнение, что и пропранолол, и гексамидин эффективны в начале лечения ЭТ [21, 38].

Рассмотрим основные классы препаратов, описываемых в литературе, для лечения ЭТ более подробно.

### **Адреноблокаторы**

Их делят на 2 группы: альфа- и бета-адреноблокаторы [37]. При лечении ЭТ применяют в основном бета-адреноблокаторы. Пропранолол — неселективный липофильный бета-адреноблокатор, оказывающий угнетающее влияние на ЦНС. Показано, что он эффективен при лечении трепора конечностей. При асцелерометрии у пациентов, принимающих пропранолол, уменьшаются ритмичность и амплитуда дрожания на 50% [21]. Имеется исследование с указанием эффективности препарата на 96% [42]. Среднетерапевтическая доза при этом составляла 185,2 мг в день. Побочные эффекты в различных исследованиях встречались в 12—60% случаев и проявлялись в виде головных болей, снижении

потенци, брадикардии, повышенной утомляемости [16, 40]. Пропранолол не рекомендуется назначать пациентам с хроническими бронхитами и бронхоспазмом, сахарным диабетом. Изучалась эффективность пропранолола на ЭТ при длительном приеме препарата. По данным одного исследования, эффективность пропранолола снизилась через год на 30% [21].

Сведения о его эффективности при трепоре головы противоречивы. Имеется описание уменьшения амплитуды дрожания головы на 50% при лечении пропранололом, выявленное методом асцеллерометрии [44]. Другие исследователи описывают недостаточную эффективность препарата при этой локализации трепора [21]. Влияние пропранолола на трепор нижних конечностей и голоса не изучалось.

В лечении ЭТ используются и другие препараты, влияющие на адренорецепторы — метопролол, бисопролол, атенолол, клонидин, однако о них имеются минимальные и весьма противоречивые данные [44]. О других препаратах этой группы сведений нет.

### **Антиконвульсанты**

Гексамидин (примидон) — первый препарат с доказанной эффективностью, купирующий трепор. По химической структуре он является дезоксибарбитуратом, имеет различия в строении с фенобарбиталом: одна карбонильная группа заменена на метиленовую [38]. Механизм влияния примидона на ЭТ до конца не изучен [29]. В организме он превращается в два активных метаболита — фенилэтилмалонамид и фенобарбитал [41]. Некоторые исследователи полагают, что эффективность препарата обусловлена как им самим, так и фенобарбиталом [41]. Механизм действия фенобарбитала объясняется воздействием на барбитуратный участок ГАМКа подтипа-рецептора, а также торможением глутаматергической нейротрансмиссии. В высоких концентрациях препарат влияет на ток ионов натрия и блокирует кальциевые каналы L- и N-типов. Однако эффективность фенобарбитала при дрожании во многих исследованиях сомнительна [42]. Длительный прием гексамидина в больших дозах (0,75—2,0 г) может привести к развитию побочных нервных и психических расстройств, а также к гематологическим осложнениям (лейкопения, лимфоцитоз, анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты) [41].

Примидон имеет влияние на умеренно выраженный трепор в конечностях и практически

не влияет на грубое дрожание [41, 42]. При асцелерометрии эффективность составляла 50% [38]. В исследованиях минимальная эффективная доза имела широкий диапазон — от 50 до 250 мг. Во время длительных исследований, продолжавшихся больше года, выявлено снижение эффективности препарата на 32% [38, 44].

Топирамат является новым противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфаматзамещенных моносахаридов. Топирамат потенцирует гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), активность в том числе ГАМК-подтипов рецепторов, а также модулирует активность самих ГАМК-подтипов рецепторов, препятствуя активации кайнатом кайнат/АМПК (альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксал-4-пропионовая кислота) подтипа - рецепторов к глутамату. Топирамат не влияет на активность глутамата в отношении глутаматных рецепторов [19]. Наиболее распространенные побочные эффекты при приеме топирамата проявляются в виде утомляемости, атаксии, снижения внимания, головокружений, сонливости [44]. Однако топирамат обладает хорошей переносимостью. Описано несколько исследований, подтверждающих эффективность топирамата при ЭТ. Выявленная эффективность составляет не менее 20% [19]. Предлагаемая доза при дрожании составляет 75—400 мг в день [29]. Предполагается, что топирамат существенно редуцирует кинетический компонент дрожания в конечностях [16]. В то же время нет точных указаний эффективности в отношении различной локализации и характера трепора, пола пациентов и возраста начала.

Габапентин — противосудорожное средство, имеющее структурное сходство с нейротрансмиттером ГАМК, однако механизм его действия отличается от других препаратов, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами, включая валпроаты, барбитураты, бензодиазепины. Исследования свидетельствуют о том, что габапентин воздействует на  $\alpha$ 2δ-субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов, что приводит к уменьшению выделения медиаторов, в том числе глутамата и субстанции Р [5, 20]. В отличие от фенитоина и карбамазепина, габапентин не взаимодействует с натриевыми каналами [39]. Часто встречающиеся побочные эффекты, описанные в литературе при приеме габапентина, — атаксия, головокружения, головная боль. Редко могут встречаться лейкопения, снижение потенции, увеличение массы тела [5]. В исследованиях описано

применение габапентина при дрожании конечностей [20]. В этих исследованиях препарат был использован в дозе 900—1200 мг. Эффективность его, по данным асцелерометрии, составляла 77% [44]. Нет сведений об эффективности в отношении различных клинических форм ЭТ, его выраженности, а также индивидуальных особенностей пациента.

Леветирацетам — производное пирацетама, вновь представленный противоэпилептический препарат с хорошей переносимостью [11, 24]. Однако точный механизм его действия неясен. Предполагается, что он вызывает десинхронизацию нейронального разряда, косвенно активизируя ГАМК- и глициновые рецепторы путем блокады их негативных аллостерических модуляций в виде цинка и бета-карболина [12, 24]. Известно, что бета-карболин увеличивает трепор у подопытных животных, усиливая центральные осцилляции нижней оливы [11]. Предполагается, что леветирацетам воздействует на кальциевые каналы N-типа [5]. По данным нескольких небольших исследований, эффективность препарата при ЭТ составляла около 30 % [11, 24]. Доказана эффективность ливетирацетама в отношении миоклоний различной этиологии и генерализованного очага [5]. Не исключена вероятность его положительной эффективности в отношении трепор-миоклонии, в том числе эссенциальной.

### Бензодиазепины

Известно, что бензодиазепины тормозят ритмические осцилляции нижней оливы, уменьшая тем самым трепор [11]. Общей особенностью бензодиазепиновых препаратов является их взаимодействие со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, входящими в постсинаптический ГАМК-подтип рецепторный комплекс. В результате взаимодействия бензодиазепина повышается чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК [5]. Однако два резюме подтвердили, что бензодиазепины не имеют значимых преимуществ в эффективности в сравнении с плацебо при лечении ЭТ с дрожанием верхних конечностей [11, 42].

Альпразолам — высокопотенциальный бензодиазепин короткого действия. Помимо воздействия на бензодиазепиновые рецепторы, он влияет на серотонинергическую передачу [23]. Препарат усиливает действие алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС [44]. Его принято считать эффективным при лечении ЭТ. При приеме препарата в дозе 0,125—3 мг уменьшалось дрожание верхних конечностей на 25—34% [23].

Побочные эффекты выявлялись в пределах 50% в виде утомляемости, легкой седации. Вследствие возможного злоупотребления альпразолам следует рекомендовать в последнюю очередь [44].

Клоназепам также является высокопотенциальным бензодиазепином и может быть использован при выраженном кинетическом компоненте трепора, хотя побочные эффекты препарата значительно ограничивают его прием [44]. Применение клоназепама ограничено вследствие возможного развития психологической зависимости, а также таких побочных эффектов, как общая сонливость, головокружение [23].

### **Нейролептики**

Клизапин — атипичный нейролептик, производное дибензодиазепина. Препарат блокирует дофаминовые рецепторы в базальных ганглиях и лимбической системе, обладает периферическим  $\beta$ -адреноблокирующим действием [14]. Побочные экстрапирамидные эффекты при приеме клизапина минимальны. Клизапин способствует регрессу трепора в 87% случаев. Средняя терапевтическая доза препарата составляет  $39 \pm 9$  мг [29]. При асцелерометрии выявлено уменьшение амплитуды на 45% [14]. Вследствие возможного риска развития агранулоцитоза в 1% случаев, а также выраженного седативного эффекта применение клизапина при ЭТ ограничено [26].

### **Ботулотоксин типа А**

С 1980-х годов в медицинской практике применяется ботулиннический нейротоксин типа А. Механизм действия всех типов ботулиннических токсинов заключается в пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина из нервной терминали периферического холинергического синапса. При внутримышечной инъекции ботулотоксина типа развиваются 2 эффекта — прямое ингибиование экстрафузальных мышечных волокон и ингибирование активности мышечных веретен, что клинически проявляется выраженным расслаблением инъецированных мышц [2]. Ботулотоксин типа А применяется при резистентных формах ЭТ к другим видам лекарственной терапии — при дрожании голоса, головы, конечностей [29]. При инъекциях в мышцы шеи, глотки возможен побочный эффект в виде дисфагии [2]. Препараты ботулотоксина используются при выраженному постуральном компоненте дрожания конечностей [41]. Уменьшение проявлений постурального трепора сохраняется до 16 недель после инъекции, а кинетического дрожания — до 6 недель [26]. Значимым побочным эффектом после введения препарата является слабость в конечностях [41].

При ЭТ возможно также применение таких препаратов, как нимодипин, нифедипин, верапамил, изониазид, ацетазоламид, прогабид, тразодон, но их эффективность, по данным литературы, сомнительна [41].

Кроме фармакотерапии существуют и нейрохирургические методы лечения ЭТ. К ним прибегают в случаях труднокурабельного выраженного дезадаптирующего дрожания [12]. В настоящее время таламотомия и хроническая глубокая стимуляция таламуса являются процедурами выбора хирургического лечения ЭТ [9].

ЭТ — наиболее распространенное заболевание экстрапирамидной системы, имеющее относительно доброкачественный характер. Клинические проявления и течение болезни прогрессирующего ЭТ приводят к значительной социальной, психологической, двигательной дезадаптации.

За более двухсотлетнюю историю изучения ЭТ установлены этиологические факторы, многие звенья патогенеза, определена стратегия терапевтических подходов. С появлением современных лекарственных препаратов, обладающих эффективностью в отношении ЭТ возникли новые перспективы в их использовании. Назрела необходимость в определении показаний к тем или иным препаратам в зависимости от формы, клинических проявлений, течения заболевания и сопутствующих нозологий.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Голубев В.Л. Тремор // Неврологический журнал. — 2003. — №2. — С.4—11.
2. Заялова, З.А. Опыт лечения препаратом ботулотоксина типа А (Ботокс) во Франции / З.А. Заялова, Р. Krystkowiak, P. Charpentier // Неврологический вестник. — 2005. — XXXVI, вып.1-2.— С. 27—31.
3. Зенков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. — Москва: МЕДпресс-информ, 2004. — 488 с.
4. Давиденков С.Н. Наследственные заболевания нервной системы — М., 1931. — С. 259—263.
5. Иванова-Смоленская, И.А. Клинические варианты эссенциального трепора // Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1979.— №3. — С. 291—298.
6. Минор, Л.С. К вопросу так называемого эссенциального и гередитарного трепора // Обзор психиатр., невроп. и рефлексол. — 1927. — №3. — С. 165—171.
7. Хатишвили И.Т. Тремор: современный взгляд на патогенез, клинические варианты и подходы к лечению (по материалам журнала movement Disorders, 1998. Vol.13, suppl. 3. // Неврологический журнал. — 1999. — №6. — С. 53—60.
8. Asconape J.J. Some common issues in the use of antiepileptic drugs // Sem. Neurol. — 2002. Vol. 22. — P. 27—39.

9. Boockvar J.A. Long-term deep brain stimulation in patients with essential tremor: clinical response and postmortem correlation with stimulator termination sites in ventral thalamus. Case report / J.A. Boockvar et al. // J. Nerosurg. — 2000. — Vol. 93. — P.140—144.
10. Brennan K.C. Is essential tremor predominantly a kinetic or postural tremor? A clinical and electrophysiological study / K. C. Brennan et al. // Mov. Disord. — 2002. — Vol. 17. — P. 313—316.
11. Bushara K.O. Pilot trial of 1-octanol in essential tremor / K. O. Bushara, et al. // Neurology. — 2004. — Vol. 62. — P. 122—124.
12. Bushara K.O. The effect of levetiracetam on essential tremor / K.O. Bushara, T. Malik, R.E. Exconde // Neurology. — 2005. — Vol. 64. — P.1078—1080.
13. Carr R.L. The interaction of chlorinated alicyclic insecticides with brain GABA (A) receptors in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) / R.L Carr et al.// J. Toxicol Environ Health. — 1999. — Vol. 56. — P. 543—553.
14. Ceravolo R. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor / Ceravolo R. et al.// Mov. Disord. — 1999. — Vol. 14. — P. 468—472.
15. Critchley M. Observation on essential (heredofamilial) tremor // Brain. — 1949.— Vol. 72. — P. 113—139.
16. Deuschl G. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors / G. Deuschl, H. Bergman // Mov. Disord. — 2002. — Vol. 17. — P. 41—48.
17. Deuschl G. Tremor / G. Deuschl, R. Wenzelburger, J. Raethjen // Curr. Opin. Neurol. — 2000. — Vol. 13. — P. 437—443.
18. Elble R. J. Stretch reflex oscillations and essential tremor / Rodger J. Elble, Constance Higgins, Charles J Moody //J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1987. — Vol. 50. — P. 691—698.
19. Francois C. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in the MPTP-treated monkeys and in Parkinson's disease patients / C. Francois et al. // J. Comp. Neurol. — 2000. — Vol. 425. — P. 121—129.
20. Galvez-Jimenez N. Topiramate and essential tremor / N. Galvez-Jimenez, M. Hargreave // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 47. — P. 837—838.
21. Gironell A.A. randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor / A. Gironell et al. // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56. — P. 475—480.
22. Goetz C.G. Therapies for movement disorder / C.G. Goetz, V.K. Hinson // Arch. Neurol. — 2002. — Vol. 59. — P. 699—702.
23. Grimes D.A. Tremor — easily seen but difficult to describe and treat // Can. J. Neurol. Sci.— 2003. — Vol. 30, Suppl.1. — S. 59—63.
24. Gunal D.I. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide / D.I. Gunal et al. // Neurol. Sci. — 2000. — Vol. 21 — P. 315—317.
25. Handforth A. Pilot efficacy and tolerability: a randomized, placebo — controlled trial of levetiracetam for essential tremor / A. Handforth, F.C. Martin // Mov. Disord. — 2004. — Vol. 19. — P. 1215—1221.
26. Helmchen C. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction / C. Helmchen, et al. // Brain. — 2003. — Vol. 126. — P. 1319—1332.
27. Jankovic J. Essential tremor a heterogenous disorder // Mov. Disord. — 2002. — Vol. 17. — P. 638—644.
28. Joel D. Open interconnected model of basal ganglia/thalamocortical circuitry and its relevance to the clinical syndrome of Huntington's disease. // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16. — P.407—423.
29. Kapil D. Sethi Tremor / Kapil D. Sethi // Current Opinion in Neurology. — 2003. — Vol.16. — P. 481—485.
30. Kelly L. Sullivan, Robert A. et al. Essential tremor epidemiology, diagnosis, and treatment / Website www.essentialtremor.org. 2006
31. Koller W.C. Pharmacologic treatment of essential tremor / W.C. Koller, A. Hristova, M. Brin // Neurology. — 2000. — Vol. 54. — P. 30—38.
32. Lacritz L.N. Cognitive functioning in individuals with «benign» essential tremor / L.N. Lacritz et al. // J. Int. Neuropsychol. — 2002. — Vol. 8, №1. — P. 125—129.
33. Louis E.D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study / E.D. Louis et al. // Neurosci. Lett. — 2002. — Vol. 333. — P.17—20.
34. Louis E.D. Essential tremor // Lancet. Neurol. — 2005. — Vol. 4, №2. — P. 100—110.
35. Louis E.D. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies / E.D. Louis, S.N. Lawrence, J.P. G. Vonsattel // Arch. Neurol. — 2005. — Vol. 62. — P. 1004—1007.
36. Louis E.D. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes. / E.D. Louis // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16. — P. 822—829.
37. Louis E.D. How common is the most common adult movement disorder: estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world / E.D. Louis, R. Ottman, W.A. Hauser // Mov. Disord. — 1998. — Vol. 13 — P. 5—10.
38. Louis E.D. Risk of action tremor in relatives of tremor dominant PD and postural instability gait disorders PD/E.D. Louis et al. // Neurology. — 2003. — Vol. 61. — P. 931—936.
39. Louis E.D. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study / E.D. Louis et al. // Ann. Neurol. — 2001. — Vol. 49. — P. 761—769.
40. Louis E.D. A new twist for stopping the shakes? Revisiting GABA-therapy for ET // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56. — P. 807—808.
41. Lyons K.E. Benefit and risks of pharmacological treatment for essential tremor / K. E. Lyons et al. // Drug Saf. — 2003. — Vol. 26. — P. 461—481.
42. O'Suilleabhain P. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor / P. O'Suilleabhain, R.B. Dewey // Mov. Disord. — 2002. — Vol. 17. — P. 383—386.
43. Ondo W. Gabapentin for essential tremor: a multiple — dose, double-blind, placebo-controlled trial / W. Ondo et al. // Mov. Disord. — 2000. — Vol. 15. — P. 678—682.
44. Rincon F. Benefit and risk of pharmacological and surgical treatments for essential tremor:disease mechanisms and current management / F. Rincon, E.D. Louis // Expert Opin. Drug Saf. — 2005. — Vol. 4, №5. — P. 899—913.

Поступила 25.01.08

