

Farmakologická liečba tremoru

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Neurologická klinika, LF UPJŠ a UNLP v Košiciach

Tremor je najčastejším extrapyramídovým príznakom, pričom esenciálny tremor ako najfrekvencovanejšie ochorenie spojené s tremorom postihuje približne 4 % populácie. Žiadny zo štandardne používaných liekov na tremor nebol vyvinutý v tejto indikácii a žiadna farmakologická intervencia nateraz nedokáže modifikovať priebeh najčastejších ochorení asociovaných s tremorom s výnimkou raritných ochorení, ako je napríklad Wilsonova choroba. Prvolíniové symptomatické lieky na končatinový tremor zahŕňajú propranolol, primidón a topiramát. Tento prehľadový článok opisuje základné princípy a algoritmy farmakologického manažmentu jednotlivých typov tremoru s výnimkou funkčného trasu a trasu asociovaného s neurodegeneratívnymi parkinsonizmami, ktorých manažment je špecifický a nad rámec tohto článku.

Kľúčová slová: tremor, beta-blokátory, antiepileptiká, farmakologická liečba, botulotoxín.

Pharmacological therapy of tremor

Tremor is the most common movement disorder with essential tremor as the most frequent disorder associated with tremor affecting approximately 4 % of population. None of the standardly used medications has been developed specifically in the indication for tremor and none of the currently used pharmacological interventions allows modification of the disease course of most disorders associated with tremor except rare diseases such as Wilson's disease. First choice medications for limb tremor include propranolol, primidone and topiramate. This review will outline the basic principles and algorithms of pharmacological management of different tremor entities with exception of functional tremor and tremor associated with neurodegenerative parkinsonism, which are specific and out of the scope of this review.

Key words: tremor, beta-blockers, anticonvulsants, pharmacological therapy, botulinum toxin.

Tremor je najčastejším extrapyramídovým príznakom v našej spoločnosti, pričom esenciálny tremor postihuje približne 4 % populácie (Bhatia, 2019). Patofyziológia väčšiny typov tremorov je vysvetlená len čiastočne. Do určitej miery dnes na základe realizovaných funkčných zobrazovacích a elektrofyzikálnych štúdií rozumíme základným okruhom, ktoré sú zapojené do generovania tremoru (Helmich, 2013). Na celulónej úrovni sú však naše vedomosti o tremore veľmi limitované, navyše patologické nálezy pri esenciálnom tremore sú inkonzistentné, pričom variabilne vykazujú normálne nálezy, Lewy-body patológiu, degeneráciu cerebelárnych Purkyňových buniek a zmenenú anatómiu ascendentných vlákien vo vrstve Purkyňových buniek v oliva inferior (Ondo, 2020). Aj vzhľadom

na nedostatočné patofyzikálne chápanie tremoru nebol doteraz vyvinutý žiadny štandardne používaný liek špecificky v tejto indikácii. V tomto článku prediskutujeme všeobecné princípy a terapeutické algoritmy pri jednotlivých typoch tremorov s výnimkou Parkinsonovej choroby.

Kroky pred výberom prvého lieku

Pred začatím liečby je potrebné vziať do úvahy nasledovné faktory:

- Ide naozaj o tremor, alebo ide fenomenologicky o iný prejav? Tremor je potrebné odlíšiť najmä od rytmického myoklonu, tikov atď.
- Ak má pacient naozaj tremor – o aký typ tremoru ide? Z praktického hľadiska je v tomto bode potrebné rozlíšiť tremor po-

kojový (najmä pri Parkinsonovej chorobe – dopamínergická terapia) a akčný, pri ktorom berieme do úvahy, či ide o izolovaný tremor alebo asociovaný s inými prejavmi – napr. dystóniou, ataxiou, neuropatiou, parkinsonizmom atď.

- Môže ísť o funkčný tremor? V takomto prípade bude štandardná farmakologická liečba spravidla neefektívna a pacienta budem manažovať najmä nefarmakologicky (pozri Serranová, 2016).
- Môže byť tremor poliekový (pozri tabuľku 1)? Ak áno, v prvom rade sa snažím vysadiť alebo zameniť problematický liek. V prípade, že tremor potrebujeme potlačiť na čas, kým sa spontánne nezlepší po vysadení rizikového lieku, tak aplikujeme všeobecný postup,



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD., mskorvanek@gmail.com

Neurologická klinika, LF UPJŠ a UNLP v Košiciach, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(6): 439–442

Článok prijat redakci: 29. 4. 2020

Článok prijat k publikaci: 29. 6. 2020

Tab. 1. Zoznam liekov, ktoré spôsobujú poliekový tras (adaptované podľa Morgan, 2005)

	Kinetický a posturálny tras	Intenčný tras	Pokojoiný tras
Antiarytmiká	Amiodarón, mexiletín, prokainamid	-	-
Antibiotiká, antivirotiká, antimykotiká	-	Vidarabín	Kotrimoxazol, amfotericín B
Antidepresíva a stabilizátory nálady	Amitriptylín, lítium, SSRI	Lítium	SSRI, lítium
Antiepileptiká	Kyselina valproová	-	Kyselina valproová
Bronchodilatátory	Salbutamol, salmeterol	Salbutamol, salmeterol	-
Chemoterapeutiká	Tamoxifén, cytarabín, ifosfamid	Cytarabín, ifosfamid	Talidomid
Návykové látky	Kokaín, etanol, MDMA, nikotín	Etanol	Kokaín, etanol, MDMA, MPTP
Gastrointestinálne lieky	Metoklopramid, cimetidín	-	Metoklopramid
Hormóny	Tyroxín, kalcitonín, medroxyprogesterón	Epinefrín	Medroxyprogesterón
Imunosupresíva	Takrolimus, cyklosporín, interferón alfa	Takrolimus, cyklosporín	-
Metylchantíny	Teofylín, kofeín	-	-
Neuroleptiká a deplétory dopamínu	Haloperidol, tioridazín, cinarizín, rezerpín, tetrabenazín	-	Haloperidol, tioridazín, cinarizín, rezerpín, tetrabenazín

ako je opísaný nižšie pri liečbe esenciálneho tremoru.

- Môže ísť o liečiteľné genetické alebo metabolické ochorenie? V závislosti od veku vzniku a typu tremoru je potrebné vylúčiť najmä Wilsonovu chorobu, ochorenie štítnej žľazy, pri dystonickom tremore napr. dopa-responzívnu dystóniu, Niemann-Pick typ C a pod.
- Aká je intenzita trasu a do akej miery pacientovi funkčne alebo spoločensky prekáža? Ak je tras len minimálny a pacientovi neprekáža,

tak nie je liečba potrebná. Ak tras prekáža len v špecifických situáciách, je možné voľiť užívanie vybraných liekov len podľa potreby. V prípade, že tras pacientovi prekáža väčšinu času, je vhodné voľiť kontinuálnu terapiu.

Liečba esenciálneho tremoru

Esenciálny tremor je najčastejšou formou tremoru. Pri tejto jednotke bližšie prediskutujeme základné princípy a algoritmy liečby tremoru, platné aj pre väčšinu ostatných typov tremoru s výnimkou parkinsonských synd-

rómov. Liečba esenciálneho tremoru sa zakladá prevažne na symptomatických liekoch, ktoré sú na trhu už niekoľko desaťročí. Napriek tomu bolo doteraz publikovaných len veľmi málo adekvátnych randomizovaných štúdií, ktoré by vyhodnocovali ich efektívnosť. Zoznam najčastejšie používaných liekov vrátane ich bližšej charakterizácie a evidence-based miery efektívnosti a klinickej využiteľnosti je uvedený v tabuľke 2. Nakoľko aktuálne nemáme k dispozícii žiadnu liečbu, ktorá by mohla ovplyvniť ďalší priebeh ochorenia, rozhodnutie ohľadom režimu liečby závisí od jeho intenzity a miery zneschopenia pacienta. Za lieky v prvej línii sa považujú propranolol, primidón a topiramát, pričom pri ich výbere by sa malo prihliadať najmä na profil nežiaducich účinkov vo vzťahu k pacientovým komorbiditám a na jeho preferencie. Vo všeobecnosti ak pacient netrpí zásadnejšími kardiálnymi ochoreniami, nie je hypotenzný a bradykardický, má potenciálne najmenej nežiaducich účinkov, a teda je vhodný ako prvá voľba, propranolol. Užíva sa buď podľa potreby v dávke 20–40 mg, alebo pravidelne, pričom sa začne podávať typicky v dávke 20–40 mg denne a postupne sa zvyšuje podľa efektívnosti a tolerance za pravidelného monitoringu tlaku krvi a pulzovej frekvencie. Primidón je u časti pacientov zaťažovaný pomerne zlou toleranciou pri nasadzovaní lieku, preto je nevyhnutné jeho nasadenie od minimálnych

Tab. 2. Zoznam a charakterizácia liekov najčastejšie používaných pri esenciálnom tremore (adaptované podľa Ondo, 2020; Ferreira, 2019)

	Klinická efektivita		Implikácia pre prax	Denná dávka (mg)	Mechanizmus účinku	Nežiaduce účinky
Alkohol	+++			1 pohárik	GABAo	Intoxikácia
Betablokátory Propranolol Metoprolol, atenolol, sotalol, atenolol	+++ +	Efektívny Nedostatočné dôkazy	Klinicky užitočný Výskumný	0–240 1–3/d	Beta	Únava, bradykardia, hypotenzia
Barbituráty Primidón	+++	Efektívny	Klinicky užitočný V	50–750 2–3/d	GABAo, Na	Sedácia, nevoľnosť, ataxia
Fenobarbital	++	Nedostatočné dôkazy	ýskumný	30–80 1/d	GABAo	Sedácia, ataxia
Antiepileptiká Topiramát	+++	Efektívny (> 200 mg)	Klinicky užitočný	50–400 3/d	GABAo, CAI, Na, AMPA, GABA _s	Parestézie, zmena chuti, kognícia, chudnutie
Gabapentín	+	Nedostatočné dôkazy	Výskumný	300–3 600 2–3/d	Ca2+ α2γ	Sedácia, nevoľnosť, edémy
Benzodiazepíny Alprazolam	++	Pravdepodobne efektívny	Potenciálne užitočný	0,25–3 1–3/d	GABAo	Sedácia, ataxia
Klonazepam	++	Pravdepodobne efektívny	Potenciálne užitočný	0,25–6 2–3/d	GABAo	Sedácia, ataxia, nevoľnosť
Nimodipín	+	Nedostatočné dôkazy	Výskumný	Variabilné	Ca ²⁺	Hypotenzia, červenanie

AMPA – blokuje uvoľňovanie glutamátu a/alebo inhibuje AMPA; beta – blokuje B1 a B2 adrenergické receptory; Ca²⁺ – neselektívny inhibitor kalciových kanálov; Ca²⁺ α₂γ – inhibitor alfa-2 delta podjednotky kalciových kanálov; CAI – inhibitor kaboanhydrázy; GABAo – otvára alebo potenciuje GABA receptory; GABA_s – zvyšuje syntézu GABA; Na – inhibuje sodíkové kanály

Tab. 3. Algoritmus liečby esenciálneho tremoru (adaptované podľa Rajput, 2014)

Mierny tremor bez disability alebo hendikapu	Mierny až stredne závažný tremor, ktorý obťažuje v stresových situáciách	Stredný až závažný tremor spojený s funkčnými obmedzeniami v živote
Bez liečby	Intermitentná liečba podľa potreby Propranolol Klonazepam Primidón Alkohol	Kontinuálna liečba Propranolol alebo primidón Primidón alebo propranolol Propranolol + primidón Topiramát Gabapentín Nimodipín Iné lieky alebo kombinácie, ktoré nemajú aditívne nežiaduce účinky

dávok (typicky 62,5 mg denne a menej) a veľmi pomalé zvyšovanie. Topiramát je menej vhodný u starších pacientov s kognitívnou dysfunkciou, jeho efektívnosť sa v randomizovaných štúdiách preukázala v dávkach vyšších ako 200 mg (Ferreira, 2019). Pokiaľ nedôjde k adekvátnej kompenzácii tremoru na kombinácii propranololu, primidónu a topiramátu, je pomerne málo pravdepodobné, že dôjde k uspokojivej kompenzácii po pridávaní iných liekov s nižšou efektívnosťou. Naopak, u pacientov je vhodné začať rozmyšľať nad niektorou z chirurgických možností liečby. Lieky, ktoré boli na základe posledného evidence-based review od Movement Disorder Society vyhodnotené ako neefektívne alebo pravdepodobne neefektívne a klinicky neužitočné, zahŕňajú levetiracetam, pregabalin, progabid a trazodón (Ferreira, 2019). Špecifickou oblasťou pri liečbe tremoru je efekt etanolu, ktorý sa v minulosti považoval za jedno z pomocných diagnostických kritérií pre esenciálny tremor. V skutočnosti je však etanol efektívny len približne u polovice pacientov s esenciálnym tremorom (Hopfner, 2015) a naopak je často prítomný jeho terapeutický efekt aj pri iných typoch trasu, ako napr. Parkinsonovej chorobe alebo dystonickom tremore. Napriek výbornej efektívnosti pri esenciálnom tremore je odporúčanie terapeutického užívania etanolu (vždy v malých dávkach) u pacientov problematické pre potenciálne riziko vzniku syndrómu závislosti, preto by sa malo dobre zvážiť. Pri esenciálnom trase však bolo publikovaných viacero otvorených alebo kontrolovaných štúdií s iným alkoholom – oktanolom, ktorý sa využíva v potravinárskom priemysle. Tieto štúdie preukázali krátkotrvajúci efekt (90–120 minút) na tras bez problematických nežiaducich účinkov (Ondo, 2020). Oktanol má minimum nežiaducich účinkov a pri nízkych dávkach je jeho používanie

dlhodobé bezpečné. Ďalšie využitie pri esenciálnom tremore je nateraz nejasné. Všeobecný algoritmus liečby podľa miery závažnosti tremoru je uvedený v tabuľke 3.

Liečba dystonického tremoru

Pri liečbe fokálnej a segmentálnej dystónie vrátane dystonického tremoru hlavy je prvou voľbou aplikácia botulotoxínu typu A (BoNT-A) (Contarino, 2017). Pri komplexnej mobilnej cervikálnej dystónii však môže byť aplikácia BoNT-A nedostatočne efektívna, čo by malo viesť k úvahám o možnostiach chirurgickej liečby. Pri dystonickom tremore hlavy má ostatná farmakoterapia skôr len doplnkový charakter, väčšinou s malým efektom. Naopak, liečba končatinového dystonického tremoru z hľadiska perorálnej farmakologickej liečby kopíruje všeobecné postupy pri liečbe esenciálneho tremoru. Aplikáciu BoNT-A pri dystónii horných končatín alebo aj pri hrubom esenciálnom tremore je možné zvážiť s prihliadnutím na jej potenciálne nežiaduce účinky a mieru dystónie/tremoru. Ideálne je aplikáciu realizovať pod EMG a/alebo USG kontrolou, čo môže potenciálne znížiť mieru nežiaducich účinkov. Aplikácia 50–100 IU onabotulotoxínu A na hornú končatinu viedla v jednej zo štúdií prinajmenšom k parciálnemu terapeutickému benefitu na tremor u 92 % pacientov, pričom ale všetci pacienti udávali aspoň mierne oslabenie prstov, najmä extenzorov (Jankovic, 1996).

Špecifiká pri farmakologickej liečbe iných foriem tremoru

Pre ostatné formy tremoru neexistujú žiadne randomizované placebo kontrolované štúdie, odporúčania je možné urobiť len na základe pomerne malých kohort, kazuistik alebo prehľadových článkov, ktoré sumarizovali jednotlivé kazuistiky.

Pri ortostatickom tremore je ako prvá voľba najčastejšie používaný klonazepam a ako druhá voľba gabapentín. V prehľadovom článku Ganos et al. (2016) sa o kombinácii klonazepamu a gabapentínu reportovalo aspoň parciálne zlepšenie ortostatického tremoru u 51 % pacientov. Vo všeobecnosti je tento tremor farmakologicky veľmi ťažko ovplyvniteľný, pri zlyhaní farmakologickej liečby je na mieste zváženie hĺbkovej mozgovej stimulácie, ktorá sa zdá byť pomerne dobrou voľbou u pacientov s farmakorezistentným ortostatickým tremorom.

Pri rubrálnom (Holmesovom) tremore bola v minulosti prezentovaná parciálna efektívnosť pri aplikácii botulotoxínu (Ahn, 2014), inak je terapeutický algoritmus podobný ako pri esenciálnom tremore, avšak väčšinou len s parciálnym zlepšením tremoru. Rubrálny tremor je takisto pomerne často ťažko farmakologicky ovplyvniteľný.

O tremore asociovanom s ataxiou, napríklad FXTAS, existuje niekoľko štúdií, ktoré uvádzajú efektívnosť primidónu, propranololu a levetiracetamu (Hagerman, 2016). Z hľadiska funkčného zlepšenia stavu je kľúčovým faktorom to, do akej miery prispieva k invalidite pacienta zložka tremoru, resp. zložka ataxie – zmiernenie mierneho tremoru pri výraznej ataxii bude viesť zrejme len k malému funkčnému benefitu a naopak.

Symptomatická liečba neuropatického tremoru vo všeobecnosti kopíruje odporúčania pri liečbe esenciálneho tremoru, pozornosť však treba venovať aj samotnej príčine a liečbe neuropatie.

Záver

Tremor je prejavom heterogénnej skupiny ochorení. Prvým krokom pri liečbe tremoru by mala byť vždy jeho správna klasifikácia (parkinsonský vs. funkčný, vs. iný akčný tremor), po ktorej nasleduje odlíšenie poliekového tremoru a liečiteľných jednotiek, ako napríklad Wilsonova choroba alebo hypertyreóza. Následný algoritmus symptomatickej liečby sa zakladá na intenzite tremoru a miere spoločenských alebo funkčných limitácií pre pacienta. Prvolíniové lieky pre končatinový akčný tremor zahŕňajú propranolol, primidón a topiramát, ktoré by sme mali voliť aj s prihliadnutím na komorbiditu a preferencie pacienta.

LITERATÚRA

1. Ahn SY, Kim DA, Park YO, Shin JH. Effect of ultrasonography-guided botulinum toxin type a injection in Holmes' tremor secondary to pontine hemorrhage: case report. *Ann Rehabil Med* 2014; 38: 694–697.
2. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Rathjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G, Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33(1): 75–87.
3. Contarino F, van den Dool J, Balash Y, Bhatia K, Giladi N, Koelman JH, Lokkegaard A, Marti MJ, Postma M, Relja M, Skorvanek M, Speelman JD, Zoons E, Ferreira JJ, Vidailhet M, Albanese A, Tijssen MAJ. Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. *Front Neurol* 2017; 8: 35.
4. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-León J, Tan EK, Abbruzzese G, Hallett M, Hauenberger D, Elble R, Deuschl G, MSD Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee. MDS Evidence-based review of treatments for Essential tremor. *Mov Disord* 2019; 34: 950–958.
5. Ganos C, Maugest L, Apartis E, Gasca-Salas C, Cáceres-Re-dondo MT, Erro R, Navalpotro-Gómez I, Batla A, Antelmi E, Degos B, Roze E, Welter M-L, Mestre T, Polomar JF, Isayama R, Chen R, Cordivari C, Mir P, Lang AE, Fox HS, Bhatia KP, Vidailhet M. The long-term outcome of orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 167–172.
6. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome – features, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 403–412.
7. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 378.
8. Hopfner F, Erhart T, Knudsen K, Lorenz D, Schneider SA, Zeuner KE, Deuschl G, Kühlenbäumer G. Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism Related Disord* 2015; 21: 848–851.
9. Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996; 11: 250–256.
10. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005; 4: 866–876.
11. Ondo WG. Current and Emerging Treatments of Essential Tremor. *Neurol Clin* 2020; 38: 309–323.
13. Šerranová T. Funkční poruchy hybnosti – souhrn problematiky. *Neurol. praxi* 2016; 17(2): 79–86.
12. Rajput AH, Rajput A. Medical treatment of Essential tremor. *J Centr Nerv Syst Dis* 2014; 6: 29–39.