

Praktyczne wytyczne dotyczące leczenia drżenia samoistnego

Raport Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology

T.A. Zesiewicz, MD; R. Elble, MD, PhD, FAAN; E.D. Louis, MD, MS, FAAN;
R.A. Hauser, MD, MBA, FAAN; K.L. Sullivan, MSPH; R.B. Dewey, Jr., MD, FAAN;
W.G. Ondo, MD; G.S. Gronseth, MD; W.J. Weiner, MD, FAAN

Streszczenie – *Wprowadzenie:* Drżenie samoistne jest jedną z najczęstszych chorób przebiegających z drżeniem u osób dorosłych, cechującą się drżeniem kinetycznym i pozycyjnym. W celu opracowania praktycznych wytycznych postępowania autorzy dokonali przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących leczenia farmakologicznego i chirurgicznego, czasu utrzymywania się efektów terapeutycznych, stosunku korzyści do ryzyka oraz wiarygodności danych. *Metody:* Dane kliniczne dotyczące leczenia drżenia samoistnego uzyskano z artykułów opublikowanych w okresie od 1996 roku do sierpnia 2004 roku i wyszukanych w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index i CINAHL. Wiarygodność danych oceniono na podstawie czterostopniowej klasyfikacji badań naukowych. Siłę zaleceń ustalono w zależności od wiarygodności danych, na których podstawie je sformułowano. *Wyniki i Wnioski:* Propranolol i prymidon zmniejszają nasilenie drżenia kończyn (siła zalecenia A). Alprazolam, atenolol, gabapentyna (stosowana w monoterapii), sotalol i topiramate prawdopodobnie zmniejszają nasilenie drżenia kończyn (siła zalecenia B). Ograniczone dane wskazują, że propranolol zmniejsza nasilenie drżenia głowy (siła zalecenia B). Klonazepam, klozapina, nadolol (*w Polsce niedostępny – przyp. red.*) i nimodypina prawdopodobnie zmniejszają nasilenie drżenia kończyn (siła zalecenia C). Toksyna botulinowa A może zmniejszać nasilenie drżenia kończyn (siła zalecenia C) i drżenia głosu (siła zalecenia C); w czasie leczenia drżenia głosu mogą jednak wystąpić głośny oddech, chrypka i trudności w połykaniu. Przewlekła stymulacja wzgórza (siła zalecenia C) i zabieg przecięcia wzgórza (siła zalecenia C) bardzo skutecznie opanowują drżenie. Obie procedury są obciążone małym ryzykiem poważnych powikłań. Niektóre efekty niepożądane stymulacji wzgórza mogą ustąpić z czasem lub po dostosowaniu ustawień stymulatora. Dostępne obecnie dane nie wystarczają do sformułowania zaleceń dotyczących chirurgicznego leczenia drżenia głowy i głosu oraz zabiegu uszkodzenia wzgórza za pomocą noża gamma (siła zalecenia U). Należy przeprowadzić dalsze badania kliniczne metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo w celu dokładniejszego określenia skuteczności i efektów niepożądanych farmakologicznego i chirurgicznego leczenia drżenia samoistnego.

Wstęp i uzasadnienie. Drżenie samoistne jest częstą postacią drżenia u dorosłych chorych. Badania populacyjne wskazują, że częstość występowania drżenia samoistnego wynosi 0,4–5%.^{1,2} Częstość występowania i zapadalność zwiększają się wraz z wiekiem.²

Drżenie samoistne cechuje się drżeniem pozycyjnym i kinetycznym.³ W klasycznej postaci drżenie

pozycyjne lub kinetyczne dotyczy kończyn górnych (~95% pacjentów), rzadziej głowy (~34%), kończyn dolnych (~30%), głosu (~12%), języka (~7%), twarzy (~5%) lub tułowia (~5%).⁴ Drżenie samoistne uznaje się za łagodne, przyjmując, że nie zmniejsza oczekiwanej długości życia ani nie powoduje innych zaburzeń poza drżeniem i trudnościami w chodzeniu

patrz również: str. 10

Z: Department of Neurology and Parkinson's Disease and Movement Disorders Center (dr Zesiewicz i dr Hauser oraz K.L. Sullivan), University of South Florida, Tampa; Department of Neurology (dr Elble), Southern Illinois University School of Medicine, Springfield; GH Sergievsky Center and Department of Neurology (dr Louis), College of Physicians and Surgeons, Columbia University, Nowy Jork, NY; University of Texas Southwestern Medical Center (dr Dewey), Dallas; Department of Neurology (dr Ondo), Baylor College of Medicine, Houston, TX; Department of Neurology (dr Gronseth), University of Kansas Medical Center, Kansas City; Department of Neurology (dr Weiner), University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA.

Zaakceptowane przez Quality Standards Subcommittee 24 lipca 2004 r. Zaakceptowane przez Practice Committee 29 stycznia 2005 r. Zaakceptowane przez AAN Board of Directors 26 lutego 2005 r.

Praca wpłynęła 7 października 2004 roku; przyjęto do druku 7 marca 2005 roku.

Korespondencję i prośby o kopie oryginału należy kierować do: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Ave., St. Paul, MN 55116, USA.

NEUROLOGY 2005;64:2008–2020

po linii (dostawiając piętę jednej stopy do palców drugiej). Drżenie samoistne może jednak powodować znaczącą niesprawność fizyczną i psychospołeczną.⁵ Nie wyjaśniono również ostatecznie, czy współistnienie z innymi dolegliwościami.⁶ Amplituda drżenia zwiększa się wraz z czasem trwania choroby, chorzy zaś mają coraz większe trudności z pisaniem, spożywaniem pokarmów płynnych i stałych, ubieraniem się, mówieniem i innymi czynnościami wymagającymi precyzji ruchów.⁵

Drżenie samoistne jest rozpoznaniem klinicznym. Kryteria pewnego i prawdopodobnego rozpoznania wymagają stwierdzenia nieprawidłowego obuustronnego drżenia pozycyjnego lub kinetycznego rąk przy braku innych objawów neurologicznych. Wielu lekarzy za wystarczające do ustalenia rozpoznania uznaje odosobnione drżenie głowy, jeżeli chory nie ma objawów dystonii.³

W leczeniu drżenia samoistnego powszechnie stosuje się propranolol i prymidon, mimo że jedynym lekiem zarejestrowanym przez Food and Drug Administration (FDA) w tym wskazaniu jest propranolol. Ocenia się, że co najmniej u 30% chorych z drżeniem samoistnym leczenie propranololem lub prymidone jest nieskuteczne.⁷ Alkohol zmniejsza amplitudę drżenia u 50–90% chorych,^{8–10} ale po ustaniu działania alkoholu drżenie może się przejściowo nasilić.¹¹ Leczenie inwazyjne, w tym chirurgiczne, może przynieść kliniczne korzyści w przypadkach drżenia opornego na leczenie farmakologiczne.

Definicja celów i zadań. Quality Standards Subcommittee (QSS) of the American Academy of Neurology opracowuje na podstawie wiarygodnych i aktualnych danych naukowych praktyczne wytyczne postępowania, ułatwiające lekarzom ogólnym i neurologom podejmowanie decyzji klinicznych. Wybór przedmiotu praktycznych wytycznych zależy od częstości występowania danej jednostki chorobowej lub częstości stosowania określonej procedury, znaczenia ekonomicznego, zaangażowania członków AAN, występowania sprzecznych poglądów, pilności i aktualności zagadnienia, ograniczeń zewnętrznych i niezbędnych środków.

Wybór autorów i analiza piśmiennictwa. QSS poprosiła o przeprowadzenie analizy stosownego piśmiennictwa specjalistów w dziedzinie drżenia samoistnego. W komputerowych bazach danych wyszukano artykuły w języku angielskim, dotyczące drżenia samoistnego i dostępnych w Stanach Zjednoczonych leków stosowanych w jego leczeniu. Przeszukano bazy danych MEDLINE, EMBASE i Science Citation Index obejmujące lata 1966–2004. W okresie od 1996 do sierpnia 2004 roku opublikowano 502 artykuły dotyczące leczenia drżenia samoistnego. Poszczególne autorzy przeanalizowali tytuły i streszczenia wszystkich prac pod względem zawartości i związku z badanym tematem. Do dalszej analizy zakwalifikowano artykuły przedstawiające wyniki badań z grupą

kontrolną przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, badań przeprowadzonych metodą otwartej próby, opisy serii przypadków i opisy pojedynczych przypadków. Ostatecznie dokonano szczegółowego przeglądu 211 artykułów. Wiarygodność każdego artykułu oceniało dwóch autorów na podstawie opracowanej i zaakceptowanej przez QSS czterostopniowej klasyfikacji wiarygodności danych i jakości metodologii (Dodatek 1). Wyniki analizy danych naukowych przedstawiono w tabelach 1. i 2.

We wstępnym wyszukiwaniu zastosowano wymienione poniżej słowa i wyrażenia kluczowe połączone z określeniem *essential tremor* (drżenie samoistne). Przeszukując bazy danych, stosowano zarówno nazwy handlowe, jak i międzynarodowe (tutaj wymieniono tylko te drugie): *acetazolamide* (acetazolamid), *alprazolam* (alprazolam), *amantadine* (amantadyna), *aminophylline* (aminofilina), *antiepileptics* (leki przeciwpadaczkowe), *arotinolol* (arotynolol; w Polsce niedostępny – przyp. red.), *atenolol* (atenolol), *atypical neuroleptics* (neuroleptyki atypowe), *B-adrenergic blockers* (beta-adrenolityki), *benzodiazepines* (pochodne benzodiazepiny), *botulinum toxin A* (toksyna botulinowa A), *botulinum toxin B* (toksyna botulinowa B), *calcium channel blockers* (antagoniści wapnia), *carbonic anhydrase inhibitors* (inhibitory anhidrazy węglanowej), *chemodeneration* (odnerwienie chemiczne), *clinical trials* (badania kliniczne), *clonazepam* (klonazepam), *clonidine* (klonidyna), *clozapine* (klozapina), *deep brain stimulation* (DBS; stymulacja głębokich struktur mózgu), *gabapentin* (gabapentyna), *gamma knife surgery* (leczenie za pomocą noża gamma), *glutethimide* (glutetymid), *hypnotics* (leki nasenne), *isoniazid* (izoniazyd), *management* (postępowanie), *methazolamide* (metazolamid; w Polsce niedostępny – przyp. red.), *metoprolol* (metoprolol), *mitrazapine* (mirtazapina), *nadolol* (nadolol; w Polsce niedostępny – przyp. red.), *nicardipine* (nikardypina; w Polsce niedostępna – przyp. red.), *nifedipine* (nifedypina), *nimodipine* (nimodypina), *olanzapine* (olanzapina), *phenobarbital* (fenobarbital), *pindolol* (pindolol), *primidone* (prymidon), *propranolol* (propranolol), *propranolol long-acting* (preparat propranololu o przedłużonym uwalnianiu), *quetiapine* (kwetiapina), *research design* (plan badania), *sotalol* (sotalol), *stereotactic surgery* (stereotaktyczne leczenie chirurgiczne), *thalamotomy* (przecięcie wzgórze), *theophylline* (teofilina), *therapy* (leczenie), *topiramate* (topiramat), *trazodone* (trazodon), *verapamil* (werapamil) i *VIM thalamic stimulation* (stymulacja jądra brzuszno-gośredniego wzgórze). Z analizy wyłączono artykuły dotyczące dystonii, drżenia dystonicznego, mioklonii, drżenia mózdkowego, „drżenia atypowego”, choroby Parkinsona, parkinsonizmu, drżenia ortostatycznego, drżenia podniebienia, pierwotnego drżenia pisarskiego, zwierzęcych modeli drżenia samoistnego, patofizjologii, genetyki, epidemiologii, zaburzeń poznawczych, jakości życia, fobii społecznej i badań neuropsychiatrycznych u chorych z drżeniem samoistnym.

Tab. 1. Środki farmakologiczne stosowane w leczeniu drżenia samoistnego

Lek	Siła zalecenia	Liczba badań	Liczebność kohorty	Dawka	Nasilenie działań niepożądanych*	Siła działania
prymidon	A	12	218	do 750 mg na dobę	łagodne lub umiarkowane (sedacja, nadmierna senność, nudności, nieukładowe zawroty głowy, wymioty, ataksja, złe samopoczucie, niestabilność postawy, splątanie, układowe zawroty głowy, objawy ostrego zatrucia)	poprawa średnio o 50% w na podstawie akcelerometrii i skal klinicznych
propranolol	A	32	533	60–800 mg na dobę	łagodne lub umiarkowane (obniżone ciśnienie tętnicze, zwolnienie tętna, tachykardia, bradykardia, impotencja, nadmierna senność, duszność wysiłkowa, splątanie, ból głowy, nieukładowe zawroty głowy)	poprawa średnio o 50% na podstawie akcelerometrii i skal klinicznych
propranolol w postaci o przedłużonym uwalnianiu	A	2	33	80–320 mg na dobę	łagodne (zmiany skórne, przemijające nieukładowe zawroty głowy)	poprawa o 30–38% na podstawie akcelerometrii
alprazolam	B	2	46	0,125–3 mg na dobę	łagodne (zmęczenie, sedacja, ryzyko uzależnienia)	poprawa w stosunku do początku badania średnio o 25–34% na podstawie skal klinicznych
atenolol	B	5	79	50–150 mg na dobę	łagodne lub umiarkowane (uczucie oszołomienia, nudności, kaszel, suchota w ustach, nadmierna senność)	poprawa w stosunku do początku badania średnio o 25% na podstawie skal klinicznych i o 37% na podstawie akcelerometrii
gabapentyna w monoterapii	B	3	61	1200–1800 mg na dobę	łagodne (nadmierna senność, zmęczenie, zmniejszone libido, nieukładowe zawroty głowy, nerwowość, zadyszka)	poprawa w stosunku do początku badania o 77% na podstawie akcelerometrii i o 33% na podstawie skal klinicznych
sotalol	B	3	50	75–200 mg na dobę	łagodne (zmniejszenie reaktywności na bodźce)	poprawa w stosunku do początku badania średnio o 28% na podstawie skal klinicznych
topiramát	B	5	335	do 400 mg na dobę	łagodne (brak apetytu, zmniejszenie masy ciała, parestezje, jadłowstręt, trudności ze skupieniem uwagi)	poprawa w stosunku do początku badania średnio o 22–37% na podstawie skal klinicznych
klonazepam	C	3	44	0,5–6 mg na dobę	łagodne lub umiarkowane (nadmierna senność)	poprawa w stosunku do początku badania średnio o 71% na podstawie akcelerometrii i o 26–57% na podstawie skal klinicznych
klozapina	C	2	27	6–75 mg na dobę	łagodne (sedacja); ciężkie (ryzyko agranulocytozy)	poprawa średnio o 45% na podstawie akcelerometrii
nadolol	C	1	10	120–240 mg na dobę	żadne	poprawa o 60–70% na podstawie akcelerometrii u pacjentów, u których stwierdzono wcześniej korzystną odpowiedź na propranolol
nimodypina	C	1	16	120 mg na dobę	łagodne (ból głowy, zgaga)	poprawa w stosunku do początku badania o 53% na podstawie akcelerometrii i o 45% na podstawie skal klinicznych

Tab. 1. Środki farmakologiczne stosowane w leczeniu drżenia samoistnego – c.d.

Lek	Siła zalecenia	Liczba badań	Liczebność kohorty	Dawka	Nasilenie działań niepożądanych*	Siła działania
toksyna botulinowa A w leczeniu drżenia samoistnego						
toksyna botulinowa A (drżenie rąk)	C	6	206	50–100 j. do jednej kończyny	umiarkowane (niedowład ręki i palców, zmniejszona siła uścisku ręki, ból w miejscu wstrzyknięcia, sztywność, skurcze, krwiak, parestezje)	poprawa na podstawie skal klinicznych pod wpływem małej i dużej dawki: w zakresie drżenia pozycyjnego o 20% po 6, 12 i 16 tygodniach, w zakresie drżenia kinetycznego o 27% po 6 tygodniach (wymieniono tylko zmiany, które osiągnęły istotność statystyczną)
toksyna botulinowa A (drżenie głowy)	C	3	53	40–400 j.	łagodne lub umiarkowane (niedowład mięśni szyi, ból po wstrzyknięciu)	poprawa o 67% na podstawie akcelerometrii, umiarkowana lub znaczna poprawa na podstawie skal klinicznych, ale nieróżniąca się od placebo
toksyna botulinowa A (drżenie głosu)	C	3	25	0,6–15 j.	łagodne lub umiarkowane (głośny oddech, słaby głos, zaburzenia polykania)	poprawa o 22% po wstrzyknięciu jednostronnym, poprawa o 30% po wstrzyknięciu obustronnym, poprawa o 67% w ocenie dokonywanej przez samych pacjentów

* nasilenie działań niepożądanych: łagodne = sprawiają niewielkie trudności; umiarkowane = sprawiają duże trudności; ciężkie = są potencjalnie szkodliwe

Pytania kliniczne. *Farmakologiczne leczenie drżenia samoistnego.* Czy leki stosowane w leczeniu drżenia samoistnego są bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne? Który lek należy zastosować, rozpoczynając leczenie drżenia samoistnego? Czy skojarzone leczenie propranololem i prymidonem jest lepsze od monoterapii? Czy kliniczne korzyści farmakologicznego leczenia drżenia samoistnego są trwałe? Czy odnerwienie chemiczne za pomocą toksyny botulinowej A lub B jest korzystne u chorych z drżeniem samoistnym?

Chirurgiczne leczenie drżenia samoistnego. Czy przecięcie wzgórza jest skuteczną metodą leczenia drżenia kończyn po przeciwnej stronie ciała u chorych z drżeniem samoistnym? Czy stymulacja wzgórza jest skuteczna w leczeniu drżenia u chorych z drżeniem samoistnym opornym na leczenie farmakologiczne? Czy przecięcie wzgórza lub jego stymulację należy stosować jako zabiegi z wyboru u chorych z drżeniem samoistnym opornym na leczenie farmakologiczne? Jakie są wskazania do obustronnych i jednostronnych zabiegów chirurgicznych stosowanych w leczeniu drżenia samoistnego?

Analiza danych naukowych – farmakologiczne leczenie drżenia samoistnego. *Czy leki stosowane w leczeniu drżenia samoistnego są bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne?* 1. Leki spełniające kryteria zaleceń klasy A. Propranolol. Propranolol jest niewybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych. Wyniki 12 badań spełniających kryteria wiarygodności klasy I wskazują, że propranolol był skuteczny w leczeniu drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego, zmniejszając nasilenie drżenia mierzone za pomocą akcelerometrii o około 50% (tab. 1.). W 9 badaniach klasy I propranolol stosowano w dawce wynoszącej średnio 185,2 mg na dobę. Choć w pozostałych 3 badaniach nie podano średnich dawek, zakres dawek we wszystkich badaniach wynosił 60–320 mg na dobę. Działania niepożądane odnotowano u 12–66% pacjentów; obejmowały one zawroty głowy, zmęczenie, impotencję i bradykardię.

W przeciwieństwie do wcześniejszych zaleceń propranolol można stosować u chorych ze stabilną niewydolnością serca spowodowaną zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory, nie można go jednak zlecać w przypadku jednoznacznych przeciwwskazań, takich jak niestabilna niewydolność serca.¹² Rozważając leczenie propranololem chorego na chorobę serca, należy postępować zgodnie z wytycznymi *American Journal of Cardiology*, mającymi rangę uzgodnionego stanowiska ekspertów (lub równoważną), które zawierają pełne wskazania i przeciwwskazania do stosowania tego leku,¹² lub zwrócić się z prośbą o konsultację do kardiologa.

Preparat propranololu o przedłużonym uwalnianiu. Propranolol jest dostępny także w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu (*w Polsce niedostępny – przyp. red.*). W jednym badaniu klasy I¹³ i jednym klasy II¹⁴ wykazano skuteczne zahamowanie drżenia u chorych z drżeniem samoistnym le-

Tab. 2. Niefarmakologiczne metody leczenia drżenia samoistnego

Metoda leczenia	Siła zalecenia	Liczba badań	Liczebność kohorty	Nasilenie działań niepożądanych*	Siła działania
przewlekła stymulacja wzgórza (drżenie rąk)	C	24	398	od łagodnych do ciężkich (dyzartria, zaburzenia równowagi, parestezje, niedowład, ból głowy, krwotok śródmózgowy, krwotok podtwardówkowy, przemieszczenie elektrody, zmiany niedokrwienne, uogólnione napady padaczkowe, zmniejszona płynność słowna)	poprawa o 60–90% na podstawie skal klinicznych
przecięcie wzgórza (talamotomia)	C	8	181	od łagodnych do ciężkich (niedowład połowicy, przemijające zaburzenia mowy i sprawności ruchowej, dyzartria, deficyty słowne lub poznawcze, osłabienie, splątanie, nadmierna senność, niedowład mięśni twarzy)	poprawa o 55–90% na podstawie skal klinicznych
uszkodzenie wzgórza za pomocą noża gamma	U	2	61	od łagodnych do ciężkich (przemijający niedowład kończyny górnej, drętwienie kończyny górnej po przeciwnej stronie ciała, dyzartria, zwiększenie nasilenia drżenia kinetycznego, dystonia kończyny górnej po przeciwnej stronie ciała i kończyn dolnych, choreoatetoz); opisano przypadek opóźnionego ujawnienia się efektów niepożądanych	poprawa o 70–85% na podstawie skal klinicznych
przewlekła stymulacja wzgórza (drżenie głowy)	U	3	72	od łagodnych do ciężkich (dyzartria, zaburzenia równowagi, parestezje, niedowład, ból głowy, krwotok śródmózgowy, krwotok podtwardówkowy, efekt mikrotalamotomii, przemieszczenie elektrody, zmiany niedokrwienne, uogólnione napady padaczkowe, zmniejszona płynność słowna)	nie podano
przewlekła stymulacja wzgórza (drżenie głosu)	U	1	7	od łagodnych do ciężkich (dyzartria, zaburzenia równowagi, parestezje, niedowład, ból głowy, krwotok śródmózgowy, krwotok podtwardówkowy, efekt mikrotalamotomii, przemieszczenie elektrody, zmiany niedokrwienne, uogólnione napady padaczkowe, zmniejszona płynność słowna)	nie podano
porównanie jednostronnej i obustronnej stymulacji wzgórza (drżenie rąk)	U	1	13	efekty niepożądane były częstsze w przypadku zabiegu obustronnego	nie podano

* nasilenie działań niepożądanych: łagodne = sprawiają niewielkie trudności; umiarkowane = sprawiają duże trudności; ciężkie = są potencjalnie szkodliwe

czonych preparatem propranololu o przedłużonym uwalnianiu. Wyniki tych badań wskazują, że odpowiedź terapeutyczna na preparat o przedłużonym uwalnianiu była taka sama jak na preparat konwencjonalny. Ze względu na łatwość stosowania 87% uczestników jednego badania preferowało preparat o przedłużonym uwalnianiu.¹⁴

Prymidon. Prymidon jest lekiem przeciwdrgawkowym, podlegającym przemianom metabolicznym do fenylloetylomalonamidu (PEMA) i fenobarbitalu. Skuteczność prymidonu w leczeniu drżenia samoistnego oceniono w 12 badaniach (n = 218). W 4 badaniach spełniających kryteria wiarygodności klasy I prymidon stosowany w dawkach 50–1000 mg na dobę skutecznie zmniejszał nasilenie drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym. Tylko w trzech artykułach podano średnie dawki prymidonu, które wynosiły przeciętnie 481,7 mg na dobę. Średnie zmniejszenie nasilenia drżenia oceniane za pomocą akcelerometrii wynosiło około 50%. Częstość występowania działań niepożądanych prymidonu

była umiarkowana lub duża; były one bardziej nasilone na początku leczenia. Należały do nich: sedacja, nadmierna senność, zmęczenie, nudności, wymioty, ataksja, złe samopoczucie, nieukładowe zawroty głowy, chwiejny chód, splątanie, układowe zawroty głowy i ostre objawy toksyczne. W jednym badaniu klasy I (n = 40) wykazano, że zastosowanie bardzo małej początkowej dawki prymidonu (7,5 mg na dobę) i powolne zwiększanie dawkowania (o 7,5 mg na dobę co 20 dni) nie poprawiło tolerancji leku.¹⁵ W jednym badaniu klasy III (n = 113), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, stosując skalę oceny stanu klinicznego, porównano skuteczność małej (250 mg na dobę) i dużej (750 mg na dobę) dawki prymidonu.¹⁶ Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie drżenia między obiema grupami.

Wnioski. Wyniki badań klinicznych z randomizacją wskazują, że propranolol, także w postaci o przedłużonym uwalnianiu, oraz prymidon zmniejszają drżenie kończyn u chorych z drżeniem samoistnym. Wielkość efektu działania prymidonu i propranololu

była podobna. Ograniczone dane wskazują, że preparat propranololu o przedłużonym uwalnianiu jest równie skuteczny jak konwencjonalna postać propranololu.

Zalecenia. U chorych, którzy decydują się na leczenie drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego, należy zastosować propranolol (w postaci konwencjonalnej lub o przedłużonym uwalnianiu) albo prymidon w zależności od współistniejących chorób i potencjalnych działań niepożądanych (siła zalecenia A).

1Ai. Który lek należy zastosować, rozpoczynając leczenie drżenia samoistnego? W 3 badaniach porównywano skuteczność prymidonu i propranololu w zmniejszaniu objawów drżenia samoistnego na początku leczenia. W jednym badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym, porównano skuteczność propranololu (maksymalna dawka wynosiła 40 mg trzy razy na dobę), prymidonu (w maksymalnej dawce 250 mg trzy razy na dobę) i placebo u 14 pacjentów z drżeniem samoistnym.¹⁷ Zarówno propranolol ($p < 0,01$), jak i prymidon ($p < 0,01$) znamienne zmniejszyły nasilenie drżenia w stosunku do początku badania w porównaniu z placebo. Dziewięciu z 14 chorych wolało prymidon od propranololu; prymidon, stosowany w dawce początkowej 62,5 mg na dobę, powodował jednak więcej kłopotliwych działań niepożądanych, takich jak złe samopoczucie, nieukładowe zawroty głowy i chwiejny chód (wiarygodność danych klasy II). W innym badaniu prospektywnym z 4-tygodniowym okresem obserwacji, przeprowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby, w którym tylko uczestnicy nie znali sposobu leczenia, u 13 pacjentów z drżeniem samoistnym porównano placebo, propranolol w dawce 20 mg trzy razy na dobę i prymidon w dawce 250 mg trzy razy na dobę.¹⁸ Stwierdzono znamienne zmniejszenie nasilenia drżenia pod wpływem prymidonu i propranololu, ale nie placebo. Nasilenie drżenia zmniejszyło się w podobnym stopniu po 1 tygodniu leczenia propranololem i 2 tygodniach leczenia prymidonom (wiarygodność danych klasy III).

Bezpośredni i odległy wpływ propranololu i prymidonu na drżenie u chorych z drżeniem samoistnym oceniono w badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą otwartej próby (okres obserwacji wynosił 1 rok).⁷ Dwudziestu pięciu pacjentów otrzymywało preparat propranololu o przedłużonym uwalnianiu, początkowo w dawce 80 mg na dobę, zwiększanej w razie konieczności do 160 mg na dobę. Dwudziestu pięciu innych pacjentów otrzymywało prymidon w dawce 50 mg na noc, zwiększanej w zależności od odpowiedzi klinicznej do 250 mg na noc. Pacjentów oceniano co 3 miesiące na podstawie wypełnianych przez nich formularzy, próbek pisma oraz oceny nasilenia drżenia za pomocą skali klinicznej i akcelerometrii. U 7 z 23 chorych (30%) nie odnotowano mierzalnego efektu propranololu. Czterech kolejnych chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych (zmęczenie, impotencja, bra-

dykardia). Prymidon okazał się nieskuteczny u 7 z 22 chorych (32%). Przemijające ostre działania niepożądane (nudności, ataksja, nieukładowe zawroty głowy, sedacja i splątanie) wystąpiły u 8 pacjentów przyjmujących prymidon. Autorzy tego badania stwierdzili, że propranolol i prymidon były skuteczne w długoterminowym leczeniu drżenia u niektórych chorych z drżeniem samoistnym, ale ostre działania niepożądane prymidonu i przewlekłe działania niepożądane propranololu ograniczały skuteczność terapii (wiarygodność danych klasy III).

Wnioski. Prymidon i propranolol wykazują podobną skuteczność w początkowym leczeniu drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym.

Zalecenia. Rozpoczynając leczenie drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym, można zastosować prymidon lub propranolol (siła zalecenia B).

1B. Leki spełniające kryteria zaleceń klasy B.
Alprazolam. Alprazolam jest pochodną benzodiazepiny o krótkim czasie działania. W jednym badaniu klasy I¹⁹ i jednym klasy II²⁰ wykazano, stosując kliniczne skale oceny drżenia, że alprazolam w dawce 0,125–3 mg na dobę zmniejszył nasilenie drżenia kończyn (poprawa o 25–34% na podstawie oceny klinicznej w porównaniu z placebo). Działania niepożądane, obejmujące niewielką sedację i zmęczenie, odnotowano w tych badaniach u 0–50% pacjentów. Alprazolam jest prawdopodobnie skuteczny w leczeniu drżenia samoistnego, ale zaleca się zachować ostrożność w przypadku jego stosowania ze względu na możliwe uzależnienie.²¹

Atenolol. Atenolol jest wybiórczym antagonistą receptorów beta-1-adrenergicznych, słabo rozpuszczalnym w tłuszczach. Ograniczone dane wskazują, że atenolol skutecznie zwalcza drżenie u chorych z drżeniem samoistnym. W jednym badaniu wpływ atenololu na drżenie był jednak mniejszy niż sotalolu i propranololu.²² Dawki atenololu wynosiły 50–150 mg na dobę. Działania niepożądane były łagodne i obejmowały zawroty głowy, nudności, kaszel, suchość w ustach i nadmierną senność.

Gabapentyna (w monoterapii). Gabapentyna jest lekiem przeciwdrgawkowym o budowie chemicznej podobnej do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Zarejestrowano ją do stosowania w terapii dodanej napadów częściowych. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I gabapentyna stosowana w monoterapii w dawce 1200 mg na dobę ($n = 16$) zmniejszyła nasilenie drżenia o 77%, co stwierdzono na podstawie wyników akcelerometrii wykonywanej w 15. dniu leczenia.²³

Sotalol. Sotalol jest niewybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych. W jednym badaniu sotalol skutecznie zmniejszył drżenie w porównaniu z placebo zarówno w ocenie subiektywnej, jak i obiektywnej²⁴ (wiarygodność danych klasy I).

Topiramata. Topiramata jest lekiem przeciwdrgawkowym, blokującym kanały sodowe i zwiększającym skutki działania GABA. W trzech badaniach klasy II^{25–27} i jednym klasy IV²⁸ wykazano zmniejszenie

nasilenia drżenia pod wpływem topiramatu stosowanego w dawkach nieprzekraczających 400 mg na dobę. W jednym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby²⁸ u 62 pacjentów z drżeniem samoistnym topiramat spowodował poprawę wyników klinicznych skal oceny drżenia o 18–23%; wśród otrzymujących placebo poprawa wynosiła 0–1%. Z powodu braku apetytu, zmniejszenia masy ciała, parestezji, anoreksji i zaburzeń koncentracji udział w badaniu przedwcześnie zakończyło 40% chorych.

Propranolol (stosowany w leczeniu drżenia głowy). W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I, obejmującym 18 pacjentów z drżeniem samoistnym, propranolol zmniejszył amplitudę drżenia głowy o około 50%, co stwierdzono na podstawie wyników akcelerometrii.²⁹ Zmniejszenia nasilenia drżenia głowy pod wpływem propranololu nie odnotowano jednak w dwóch innych badaniach, spełniających kryteria wiarygodności klasy II (n = 9)³⁰ i III (n = 9).³¹

Wnioski. Alprazolam, atenolol, gabapentyna (stosowana w monoterapii), sotalol i topiramat prawdopodobnie zmniejszają nasilenie drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego. Propranolol prawdopodobnie zmniejsza nasilenie drżenia głowy u chorych z drżeniem samoistnym, dostępne dane są jednak ograniczone.

Zalecenia. Atenolol, gabapentynę (stosowaną w monoterapii), sotalol i topiramat należy rozważyć w leczeniu drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym (siła zalecenia B). Alprazolam należy stosować ostrożnie ze względu na możliwe uzależnienie (siła zalecenia B). Propranolol należy rozważyć w leczeniu drżenia głowy u chorych z drżeniem samoistnym (siła zalecenia B).

1C. Leki spełniające kryteria zaleceń klasy C.

Klonazepam. Klonazepam, będący pochodną benzodiazepiny, znamienne zmniejszał nasilenie drżenia kinetycznego u 14 pacjentów w jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy II, w którym stosowano go w dawkach 0,5–6 mg na dobę.³² W jednym badaniu klasy III, obejmującym 15 chorych przyjmujących lek w dawce 0,5–4 mg na dobę, skuteczność klonazepamu była jednak niewielka, a ze względu na występowanie nadmiernej senności badanie ukończyło tylko 40% chorych.³³ Z powodu właściwości uzależniających i możliwych objawów zespołu odstawienia po nagłym zaprzestaniu leczenia klonazepamem zaleca się stosować go ostrożnie.³⁴

Klozapina. Klozapina jest atypowym neuroleptykiem powodującym minimalne działania niepożądane na układ pozapiramidowy. W dwóch badaniach klozapina stosowana w dawce 6–75 mg na dobę zmniejszała nasilenie drżenia u chorych z drżeniem samoistnym.^{35,36} W jednym badaniu klasy II leczenie klozapiną spowodowało zmniejszenie nasilenia drżenia co najmniej o 50% na podstawie oceny przeprowadzonej za pomocą skal klinicznych u 87% chorych.³⁵ Przeprowadzone w początkowym okresie leczenia pomiary akcelerometryczne wykazały zmniejszenie drżenia o około 45%.³⁶ Sedacja zmniejszyła się „zna-

cząco” po 6–7 tygodniach leczenia u 12 z 13 uczestniczących w tym badaniu chorych. U uczestników tych badań nie stwierdzono agranulocytozy.

Nadolol. Nadolol jest blokerem receptorów beta-adrenergicznych, stosowanym jako lek obniżający ciśnienie tętnicze. W jednym badaniu klasy II przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w którym uczestniczyło 10 chorych z drżeniem samoistnym, nadolol stosowany w dawce 120 lub 240 mg na dobę zmniejszał nasilenie drżenia oceniane za pomocą akcelerometrii.³⁷ Znamienne zmniejszenie nasilenia drżenia pod wpływem nadololu odnotowano jednak tylko u chorych, u których wcześniej stwierdzono korzystną odpowiedź na leczenie propranololem. Nie odnotowano znamienych różnic między grupami przyjmującymi różne dawki leku. Nie obserwowano również działań niepożądanych.

Nimodypina. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I na podstawie pomiarów akcelerometrycznych stwierdzono, że nimodypina, antagonistą wapnia, stosowana w dawce 30 mg cztery razy na dobę zmniejszyła amplitudę drżenia o 53% (n = 16).³⁸ Badanie to ukończyło 15 z 16 pacjentów; u 8 zaobserwowano poprawę.

Wnioski. Klonazepam, klozapina, nadolol i nimodypina prawdopodobnie zmniejszają nasilenie drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego.

Zalecenia. W leczeniu drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym można rozważyć zastosowanie nadololu lub nimodypiny (siła zalecenia C). Klonazepam należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko uzależnienia i wystąpienia objawów zespołu odstawienia (siła zalecenia C). Ze względu na ryzyko agranulocytozy zaleca się stosować klozapinę tylko u tych chorych z drżeniem samoistnym, którzy wykazują drżenie kończyn odporne na leczenie farmakologiczne (siła zalecenia C).

1D. Zalecenia dotyczące niestosowania leków (siła zalecenia A). Trazodon. W dwóch badaniach spełniających kryteria wiarygodności klasy I (n = 24) na podstawie oceny przeprowadzonej za pomocą wskaźników klinicznych wykazano, że leczenie agonistą receptorów serotonergicznymi, trazodonem, nie wpłynęło znamienne na nasilenie drżenia pozycyjnego ani kinetycznego.^{39,40}

Wnioski. Trazodon jest nieskuteczny w zwalczaniu drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego.

Zalecenia. Trazodon nie jest zalecany w leczeniu drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym (siła zalecenia A).

1E. Zalecenia dotyczące niestosowania leków (siła zalecenia B). Acetazolamid. Acetazolamid jest inhibitorem anhidrazy (poprawna nazwa to dehydrataza, zwyczajowo mówi się jednak o anhidrazie węglanowej – przyp. red.). W jednym badaniu klasy I oceniano skuteczność acetazolamidu w zwalczaniu drżenia samoistnego w porównaniu z placebo (n = 19).¹⁹ Acetazolamid stosowany w dawkach 62,5–750 mg na dobę nie zmniejszył znamienne nasilenia drżenia. W badaniu klasy IV, przeprowadzonym metodą ot-

wartej próby, acetazolamid (stosowany w dawkach nieprzekraczających 500 mg na dobę) zmniejszył nasilenie drżenia, ale nie poprawił objawów w ocenie samych pacjentów ani nie wpłynął na wyniki uzyskiwane przez nich w skali zadań ruchowych.⁴¹

Izoniazyd. Izoniazyd jest lekiem przeciwbakteryjnym stosowanym w leczeniu gruźlicy. W jednym badaniu klasy II 11 chorych z drżeniem samoistnym przydzielono losowo do jednej z dwóch grup, otrzymujących izoniazyd (w dawce nie przekraczającej 1200 mg na dobę) albo placebo. Leczenie prowadzono przez 4 tygodnie.⁴² Jedynie u 2 pacjentów odnotowano obiektywną lub subiektywną odpowiedź na leczenie izoniazydem.

Pindolol. Pindolol jest beta-adrenolitykiem stosowanym jako lek hipotensyjny. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I na podstawie oceny akcelerometrycznej stwierdzono, że pindolol w dawce 15 mg na dobę (n = 24) nie zmniejszył amplitudy ani częstotliwości drżenia w porównaniu z początkiem badania.⁴³

Wnioski. Acetazolamid, izoniazyd i pindolol prawdopodobnie nie zmniejszają nasilenia drżenia w przebiegu drżenia samoistnego.

Zalecenia. Nie zaleca się stosowania acetazolamidu, izoniazydu ani pindololu w leczeniu drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym (siła zalecenia B).

1F. Zalecenia dotyczące niestosowania leków (siła zalecenia C). Metazolamid. Metazolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej stosowanym w leczeniu chorób oczu (np. jaskry).⁴⁴ W jednym badaniu klasy II, w którym metazolamid stosowano w dawce 50–300 mg na dobę, nie stwierdzono zmniejszenia nasilenia drżenia w porównaniu z placebo, ani w subiektywnej ocenie pacjentów, ani na podstawie wyników oceny za pomocą skal nasilenia drżenia i pomiarów akcelerometrycznych.⁴⁵

Mirtazapina. Mirtazapina jest lekiem przeciwdepresyjnym, działającym jako antagonistą receptorów alfa-2-adrenergicznych i wybiórczy bloker receptorów postsynaptycznych 5HT₂ i 5HT₃.⁴⁶ W jednym badaniu klasy II oceniono bezpieczeństwo stosowania i tolerancję mirtazapiny u 17 chorych z drżeniem samoistnym, nie stwierdzając u nich znamiennej poprawy pod wpływem leczenia.⁴⁷

Nifedypina. Nifedypina jest antagonistą wapnia stosowanym jako lek hipotensyjny. W jednym badaniu klasy II na podstawie pomiarów akcelerometrycznych wykazano, że nifedypina podawana jeden raz na dobę w dawce 10 mg zwiększyła nasilenie drżenia o 71%.⁴⁸

Werapamil. Werapamil również jest antagonistą wapnia stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W jednym badaniu klasy II stwierdzono, że pojedyncza doustna dawka 80 mg werapamilu nie powodowała zmian w nasileniu drżenia u chorych z drżeniem samoistnym.⁴⁸

Wnioski. Metazolamid, mirtazapina, nifedypina ani werapamil prawdopodobnie nie zmniejszają nasilenia drżenia w przebiegu drżenia samoistnego.

Zalecenia. Nie zaleca się stosowania metazolamidu, mirtazapiny, nifedypiny ani werapamilu w leczeniu drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym (siła zalecenia C).

1G. Leki spełniające kryteria zaleceń klasy U. W tabeli 1. wymieniono kilka dodatkowych leków, które mogą zmniejszać nasilenie drżenia. Badania dotyczące stosowania tych leków przyniosły jednak sprzeczne wyniki lub uczestniczyło w nich zbyt mało pacjentów, aby na podstawie uzyskanych danych można było sformułować wiarygodne zalecenia. Z tego powodu siłę zaleceń dotyczących stosowania tych leków zaliczono do kategorii U.

Amantadyna. Amantadyna jest lekiem przeciwwirusowym i przeciwparkinsonowskim. W jednym badaniu klasy III amantadyna stosowana przez 1 miesiąc w dawce 100 mg dwa razy na dobę nie zmniejszyła amplitudy ani częstotliwości drżenia u 6 chorych z drżeniem samoistnym.⁴⁹

Klonidyna. Klonidyna jest agonistą receptorów alfa-2-adrenergicznych stosowanym jako lek przeciwnadciśnieniowy. W dwóch badaniach klasy II^{50,51} klonidyna skutecznie zmniejszała nasilenie drżenia u chorych z drżeniem samoistnym. W innym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy II stwierdzono jednak, że leczenie klonidyną nie wpłynęło znamienne na nasilenie drżenia.⁵²

Gabapentyna (stosowana w leczeniu wspomagającym). W dwóch badaniach klasy II (n = 45)^{53,54} gabapentyna stosowana w leczeniu wspomagającym w dawkach 1800 i 3600 mg na dobę spowodowała nieznaczną lub niewielką poprawę. W jednym badaniu nie stwierdzono znamiennych różnic wyników oceny przeprowadzonej za pomocą skali klinicznej,⁵⁴ w innym jednak odnotowano poprawę o 42% u leczonych gabapentyną i o 28% u przyjmujących placebo.⁵³ Akcelerometria wykazała zmniejszenie drżenia o 12% pod wpływem gabapentyny, różnica nie była jednak znamienne.⁵³

Glutetymid. Glutetymid jest lekiem uspokajającym nienależącym do barbituranów. Dane dotyczące skuteczności tego leku u chorych z drżeniem samoistnym pochodzą jedynie z badań spełniających kryteria wiarygodności klasy IV.⁵⁵

L-tryptofan z pirydoksyną. L-tryptofan jest prekursorem tryptaminy i serotoniny, pirydoksyna jest natomiast koenzymem dekarboksylazy dopy. Opublikowano opis serii 2 przypadków, wskazujący, że L-tryptofan z pirydoksyną nie zmniejszyły nasilenia drżenia u chorych z drżeniem samoistnym.⁵⁶

Metoprolol. Metoprolol jest antagonistą receptorów beta-1-adrenergicznych. Dane dotyczące jego skuteczności w leczeniu drżenia są sprzeczne. W jednym badaniu klasy I pojedyncza dawka 150 mg metoprololu zmniejszała nasilenie drżenia,⁵⁷ podczas gdy w innym badaniu klasy I metoprolol stosowany przez 2 tygodnie w dawkach 150 i 300 mg nie był skuteczny w leczeniu drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego.⁵⁸

Nikardypina. Nikardypina jest antagonistą wapnia stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętnicze-

go. W jednym badaniu klasy II 4-tygodniowe leczenie nikardypiną nie zmniejszyło znamienne nasilenia drżenia; wykazano jednak, że pojedyncza dawka 30 mg powodowała znamienne zmniejszenie amplitudy drżenia w porównaniu ze stanem przed leczeniem i efektem placebo.⁵⁹

Olanzapina. Olanzapina, będąca atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, stosowana w średniej dawce 14,87 mg na dobę zmniejszyła nasilenie drżenia w badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy IV.⁶⁰ U 20% chorych odnotowano sedację, u kilku – zwiększenie masy ciała.

Fenobarbital. Fenobarbital jest lekiem przeciwdrgawkowym i uspokajającym. W jednym badaniu klasy II (n = 17) porównano wpływ na drżenie fenobarbitalu, propranololu i placebo. Fenobarbital był skuteczniejszy niż placebo w ocenie akcelerometrycznej, wyniki oceny przeprowadzonej za pomocą skali klinicznej nie wykazały jednak różnic.⁶¹ W badaniu klasy I (n = 16) fenobarbital (stosowany w średniej dawce 136 ±25 mg na dobę) nie okazał się lepszy od placebo.⁶²

Kwetiapina. Kwetiapina jest atypowym neuroleptykiem. Jedno badanie klasy IV (n = 10) poświęcono ocenie bezpieczeństwa i tolerancji monoterapii kwetiapiną stosowaną przez 6 tygodni w dawkach nieprzekraczających 75 mg na dobę u chorych z drżeniem samoistnym.⁶³ Nasilenie drżenia oceniano za pomocą skali klinicznej. Badanie ukończyło 6 chorych. Średnia tolerowana dawka wynosiła 60 ±21,08 mg (zakres: 25–75 mg). Najczęstszym działaniem niepożądanym była nadmierna senność. Nie stwierdzano znamiennego wpływu leku w porównaniu z okresem przed leczeniem.

Teofilina. Teofilina jest pochodną ksantyny, stosowaną jako lek rozszerzający oskrzela, mogącą wywoływać drżenie.^{64,65} Wyniki kilku badań wskazują jednak, że stosowana w małych dawkach może działać korzystnie u chorych z drżeniem samoistnym.^{66,67} W jednym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym, u pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę teofiliny doustnie, nie odnotowano różnic w nasileniu drżenia w ciągu następujących 24 godzin.⁶⁶ Na podstawie wyników oceny przeprowadzonej za pomocą skal klinicznych stwierdzono jednak znamienne zmniejszenie nasilenia drżenia po 4 tygodniach leczenia teofiliną w dawce 300 mg na dobę. W innym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby pacjenci otrzymywali przez 4 tygodnie placebo, propranolol w dawce 80 mg na dobę albo teofilinę w dawce 150 mg na dobę.⁶⁷ U przyjmujących teofilinę nie stwierdzono zmniejszenia nasilenia drżenia do końca drugiego tygodnia leczenia. Propranolol i teofilina zmniejszyły nasilenie drżenia na końcu badania w porównaniu z jego początkiem. Nie odnotowano działań niepożądanych teofiliny.

Wnioski. Dane dotyczące stosowania amantadyny, klonidyny, gabapentyny (w leczeniu wspomagającym), glutetymidu, L-tryptofanu z pirydoksyną, metoprololu, nikardypiny, olanzapiny, fenobarbitalu,

kwetiapiny i teofiliny w leczeniu drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego są niewystarczające lub sprzeczne.

Zalecenia. Dostępne dane naukowe nie wystarczają do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania amantadyny, klonidyny, gabapentyny (w leczeniu wspomagającym), glutetymidu, L-tryptofanu z pirydoksyną, metoprololu, nikardypiny, olanzapiny, fenobarbitalu, kwetiapiny i teofiliny w leczeniu drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym (siła zalecenia U).

2. *Czy skojarzone leczenie propranololem i prymidonem jest lepsze od monoterapii?* Wyjaśnieniu tego zagadnienia poświęcono kilka badań, żadnego z nich nie przeprowadzono jednak metodą podwójnie ślepej próby i w żadnym nie zastosowano randomizacji. W jednym badaniu (spełniającym kryteria wiarygodności klasy II) po dodaniu prymidonu w dawce 50–1000 mg na dobę do propranololu amplituda drżenia zmniejszyła się w większym stopniu niż pod wpływem samego propranololu.⁶⁸ W czasie monoterapii propranololem w największej skutecznej dawce (wynoszącej średnio 260 mg na dobę) amplituda drżenia zmniejszyła się średnio o 35%; po dodaniu prymidonu (w dawce 50–1000 mg na dobę) średnie zmniejszenie amplitudy drżenia wyniosło 60–70%. U 12% chorych prymidon wywołał ostre efekty niepożądane, m.in. ataksję i splątanie. Zwiększanie dawkowania wstrzymano u 9 chorych z powodu wystąpienia sedacji i układowych zawrotów głowy. W innym badaniu 18 chorym podawano w losowej kolejności placebo, prymidon (w dawce 250 mg na dobę), propranolol (w dawce 240 mg na dobę), oba leki łącznie lub nie podawano żadnego leku (wiarygodność danych klasy II). Drżenie pozycyjne i posturalne mierzono za pomocą akcelerometrii. Prymidon i propranolol stosowane w monoterapii były równie skuteczne w leczeniu drżenia pozycyjnego i kinetycznego. Skojarzone leczenie było skuteczniejsze niż podawanie którekolwiek z badanych leków osobno w odniesieniu do obu postaci drżenia (p <0,05); dodatkowy efekt skojarzonego leczenia był jednak mały.⁵

Wnioski. Skojarzone leczenie prymidonem i propranololem prawdopodobnie zmniejsza nasilenie drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego w większym stopniu niż monoterapia którymkolwiek z tych leków. Nie stwierdzano nasilenia działań niepożądanych w czasie skojarzonego stosowania propranololu i prymidonu.

Zalecenia. Prymidon i propranolol można stosować w skojarzonym leczeniu drżenia kończyn, jeżeli monoterapia nie zapewnia zadowalającego zmniejszenia nasilenia drżenia (siła zalecenia B).

3. *Czy kliniczne korzyści farmakologicznego leczenia drżenia samoistnego są trwałe?* W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy III stwierdzono, że prymidon (w dawce 375–750 mg na dobę) był skuteczny przez 1 rok.⁶⁹ Kontynuując inne badanie metodą otwartej próby, 18 pacjentom z drżeniem samoistnym przez 12 miesięcy podawano propranolol.⁷⁰ Lek był skuteczny, ale 5 z 12 pa-

cientów (42%) wymagało po 12 miesiącach większej dawki niż stosowana po 3–6 miesiącach. Na podstawie oceny klinicznej, obejmującej testy pisma odręcznego i rysowania, oraz subiektywnej oceny niesprawności czynnościowej i wyników akcelerometrii zmniejszenie nasilenia drżenia co najmniej o 20% w stosunku do początku badania stwierdzono u 83% chorych po 3–6 miesiącach i 66% po 12 miesiącach (wiarygodność danych klasy III). W trzecim badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby oceniono bezpośrednio i długofalowe efekty stosowania propranololu i prymidonu u 50 chorych z drżeniem samoistnym, przydzielonych losowo do grup terapeutycznych otrzymujących propranolol w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu (80–160 mg na dobę) albo prymidon (50–250 mg na dobę).⁷ Pacjentów oceniano po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia, stosując skale kliniczne i akcelerometrię. Korzystne efekty leczenia propranololem utrzymywały się po 1 roku terapii u 10 z 25 pacjentów (40%). Czterech z tych chorych otrzymywało takie same dawki propranololu, u pozostałych 6 konieczne było zwiększenie dawki leku. Po 1 roku leczenia propranolol zapewniał opanowanie drżenia u 40% pacjentów (większość z nich wymagała większej dawki leku). Po 1 roku leczenia korzystne efekty leczenia prymidone odnotowano u ponad 50% pacjentów. Zmniejszenie korzyści klinicznych stwierdzono u 12,5% leczonych propranololem i 13% otrzymujących prymidon (wiarygodność danych klasy III). W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby małe (250 mg na dobę) i duże (750 mg na dobę) dawki prymidonu zapewniały opanowanie drżenia przez 12 miesięcy (wiarygodność danych klasy II).¹⁶

Wnioski. U większości chorych prymidon i propranolol zapewniają opanowanie drżenia co najmniej przez 1 rok.

Zalecenia. W ciągu 12 miesięcy stosowania propranololu lub prymidonu w leczeniu drżenia kończyn u chorych z drżeniem samoistnym konieczne może być zwiększenie dawkowania (siła zalecenia C).

4. *Czy odnerwienie chemiczne za pomocą toksyny botulinowej A lub B jest korzystne u chorych z drżeniem samoistnym?* W leczeniu drżenia kończyn, głowy i głosu w przebiegu drżenia samoistnego stosowano także toksynę botulinową A. Bezpieczeństwo i skuteczność jej podawania u chorych z drżeniem samoistnym oceniano w 12 badaniach dotyczących drżenia kończyn (n = 210), trzech dotyczących drżenia głowy (n = 62) i trzech dotyczących drżenia głosu (n = 25). Ani jednego badania nie poświęcono natomiast ocenie przydatności toksyny botulinowej B w leczeniu drżenia samoistnego. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I odnotowano niewielką poprawę u chorych, którym wstrzykiwano (zgodnie z przydziałem losowym) 50 albo 100 j. toksyny botulinowej do mięśni kończyn.⁷¹ Pacjentom, których przydzielono do grupy otrzymującej łącznie 50 j., po 15 j. wstrzykiwano do zginaczy łokciowego i promieniowego nadgarstka, a po 10 j. do prostowników łokciowego i promieniowego nadgarst-

ka. Pacjentom, których przydzielono do grupy otrzymującej łącznie 100 j., po 30 j. wstrzykiwano do zginaczy łokciowego i promieniowego nadgarstka, a po 20 j. do prostowników łokciowego i promieniowego nadgarstka. Nasilenie objawów oceniane za pomocą skal klinicznych zmniejszyło się znamienne w obu grupach w porównaniu z początkiem badania po 6, 12 i 16 tygodniach w odniesieniu do drżenia pozycyjnego i po 6 tygodniach w odniesieniu do drżenia kinetycznego. W ocenie subiektywnej choroby w obu grupach odnotowali niewielką poprawę po 6 tygodniach, ale nie po 12 ani 16 tygodniach. Zmiana nasilenia drżenia pozycyjnego odpowiadała średnio <1 punktowi w skali oceny klinicznej. Znamienne poprawę drżenia kinetycznego stwierdzono tylko po 6 tygodniach. Poprawa czynnościowa była bardzo mała; ani lekarze, ani pacjenci nie zgłaszali poprawy po 12 i 16 tygodniach obserwacji. Niedowład rąk zgłaszało 30% pacjentów, którzy przyjęli małą dawkę, i 70% leczonych dużą dawką. Innymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia, sztywność, skurcze mięśni, krwiak i parestezje. Z powodu tych działań niepożądanych leczenie i ocena w warunkach ślepej próby były bardzo trudne, wręcz niemożliwe.

Jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy II poświęcono ocenie przydatności toksyny botulinowej A w leczeniu drżenia głowy u 10 pacjentów z drżeniem samoistnym. Stosując kliniczne skale oceny, umiarkowaną lub dużą poprawę stwierdzono u 5 pacjentów, którym podano toksynę botulinową, i jednego z grupy placebo.⁷² Toksynę botulinową wstrzykiwano pod kontrolą EMG do obu mięśni mostkowo-obojczykowo-sutkowych (po 40 j.) i obu mięśni płatowatych głowy (po 60 j.). Umiarkowaną lub dużą poprawę subiektywną odnotowało 5 pacjentów leczonych toksyną botulinową i trzech, którzy otrzymali placebo. Wyniki oceny przeprowadzonej za pomocą skal subiektywnych i obiektywnych nie różniły się znamienne między leczonymi toksyną botulinową i tymi, którzy otrzymali placebo. Działania niepożądane występujące u większości pacjentów obejmowały niedowład mięśni szyi i ból w miejscu wstrzyknięcia. W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wykazano, stosując kliniczne skale oceny i akcelerometrię, znamiennej zmianę amplitudy drżenia po wstrzyknięciu toksyny botulinowej w porównaniu z początkiem badania (0,079 vs 0,0255, p < 0,05). Równocześnie wszyscy pacjenci zgłosili subiektywną poprawę.⁷³

W dwóch badaniach spełniających kryteria wiarygodności klasy III oceniono wpływ toksyny botulinowej A na drżenie głosu.^{74,75} Ocenę głosu przeprowadzono bez znajomości sposobu leczenia pacjentów. W jednym badaniu u 30% pacjentów (3 z 10) wykazano obiektywne zmniejszenie nasilenia drżenia po obustronnym wstrzyknięciu toksyny botulinowej w struny głosowe; wśród tych, którym lek wstrzyknięto po jednej stronie, poprawę odnotowano u 22%.⁷⁴ W drugim badaniu (n = 15) poprawę po wstrzyknięciu toksyny botulinowej zgłosiło 67% cho-

rych.⁷⁵ Osiemdziesiąt procent pacjentów zgłaszało głośny oddech i słaby głos przez 1–2 tygodnie. U 20% przez 4 tygodnie występowały chrypka i zaburzenia połykania.

Wnioski. Wpływ toksyny botulinowej A na drżenie kończyn jest niewielki, a jej stosowanie wiąże się z zależnym od dawki niedowładem rąk. Toksyna botulinowa A może zmniejszyć nasilenie drżenia głowy i głosu w przebiegu drżenia samoistnego, dane dostępne na ten temat są jednak ograniczone. Toksyna botulinowa A stosowana w leczeniu drżenia głosu może spowodować głośny oddech, chrypkę i zaburzenia połykania.

Zalecenia. Wstrzyknięcia toksyny botulinowej A można rozważyć w leczeniu drżenia kończyn, głowy i głosu u chorych z drżeniem samoistnym w przypadkach opornych na leki doustne (siła zalecenia C w odniesieniu do drżenia kończyn, głowy i głosu).

Analiza danych naukowych – chirurgiczne leczenie drżenia samoistnego. *Czy przecięcie wzgórza jest skuteczną metodą leczenia drżenia kończyn po przeciwnej stronie ciała u chorych z drżeniem samoistnym?* Przecięcie wzgórza (talamotomia) obejmuje uszkodzenie jądra brzuszno-środkowego wzgórza. Obszar ten jest lokalizowany za pomocą technik stereotaktycznych, a jego dokładne umiejscowienie można potwierdzić makrostymulacją (kliniczna ocena efektów stymulacji prądem o dużej częstotliwości – czy drżenie się zmniejsza i nie występują niepożądane efekty) oraz technikami rejestracji za pomocą mikroelektrod (pomiar elektrycznej aktywności poszczególnych neuronów, aby się upewnić, że postać ich wyładowań jest typowa dla szukanej lokalizacji).

Wyniki badań przeprowadzonych metodą otwartej próby (n = 181) wskazują, że przecięcie wzgórza zmniejsza nasilenie drżenia kończyn u 80–90% pacjentów z drżeniem samoistnym. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I stwierdzono „całkowite” lub „prawie całkowite” opanowanie drżenia u 79% pacjentów.⁷⁶ W badaniu klasy III drżenie ustąpiło u 90% chorych poddanych zabiegowi przecięcia wzgórza.⁷⁷ W innym badaniu klasy III po 3 miesiącach od zabiegu zmniejszenie nasilenia drżenia zadaniowego odnotowano u 83% chorych, drżenia pozycyjnego u 77%, a poprawę pisma odręcznego i rysowania – u 56%.⁷⁸ We wszystkich badaniach u większości chorych drżenie ustąpiło całkowicie albo stwierdzono znaczącą lub przynajmniej umiarkowaną poprawę. Uzyskane dane wskazują także, że korzyści leczenia operacyjnego były długotrwałe. Nie przeprowadzono badań prospektywnych, porównujących zabieg przecięcia wzgórza z najskuteczniejszą metodą leczenia farmakologicznego. Przecięcie wzgórza zarezerwowane jest jednak dla chorych, u których leczenie farmakologiczne było nieskuteczne. Efekty niepożądane przecięcia wzgórza odnotowano u 14–47% pacjentów. U 29 pacjentów we wszystkich przeanalizowanych bada-

niach wystąpiły niepożądane skutki, które nie ustąpiły z czasem (16%). W jednym badaniu (n = 37) u 16% pacjentów, których poddano jednostronnemu przecięciu wzgórza, doszło do rozwoju trwałego niedowładu połowicznego i zaburzeń mowy.⁷⁹ Innymi działaniami niepożądanymi były: przemijające zaburzenia mowy i czynności ruchowych, dyzartria, deficyty słowne lub poznawcze, splątanie, nadmierna senność i niedowład mięśni twarzy.

Ograniczone dane wskazują, że obustronne przecięcie wzgórza wiąże się z częstymi efektami niepożądanymi. Większość tych badań dotyczyła jednak głównie chorych na chorobę Parkinsona.^{80–84} U 28–88% chorych na chorobę Parkinsona, których poddano zabiegowi obustronnemu przecięciu wzgórza, po operacji stwierdzono dyzartrię, dysfonię i osłabienie głosu;^{80,84} u 67% chorych zaburzenia były nasilone.⁸⁴ Ponadto w jednym badaniu u 64% chorych na chorobę Parkinsona obserwowano przemijające splątanie,⁸⁰ w innym zaś 54% chorych na chorobę Parkinsona⁸⁴ zgłaszało zaburzenia stanu umysłowego. Obustronne przecięcie wzgórza nie wykonuje się już w leczeniu drżenia samoistnego.

Wnioski. Jednostronne przecięcie wzgórza jest skuteczną metodą leczenia drżenia kończyn po przeciwnej stronie ciała u chorych z drżeniem samoistnym. Obustronne przecięcie wzgórza wiąże się z częstszymi i bardziej nasilonymi efektami niepożądanymi.

Zalecenia. W leczeniu opornego na środki farmakologiczne drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego można wykonać jednostronne przecięcie wzgórza (siła zalecenia C). Obustronne przecięcie wzgórza nie jest zalecane z powodu ryzyka efektów niepożądanych (siła zalecenia C).

6. Czy stymulacja wzgórza jest skuteczna w leczeniu drżenia u chorych z drżeniem samoistnym opornym na leczenie farmakologiczne? 6A. Stymulacja wzgórza (jedno- i obustronna) w leczeniu drżenia kończyn. Stymulację wzgórza wykonuje się, stosując prąd elektryczny o dużej częstotliwości, aplikowany za pośrednictwem wszczepionej elektrody, aby zmodyfikować aktywność obszaru docelowego. Mechanizmy hamowania drżenia za pomocą stymulacji wzgórza nie są dokładnie znane. W badaniach doświadczalnych nie stwierdzano żadnych trwałych zmian anatomicznych poza uszkodzeniami na drodze wprowadzenia elektrody.^{85,86} Strategie lokalizacji obszaru, w którym będzie umieszczona elektroda, są podobne do stosowanych przed zabiegiem przecięcia wzgórza. W leczeniu drżenia samoistnego elektrodę umieszcza się w jądrze brzuszno-środkowym wzgórza. Podłącza się ją następnie do generatora sygnału wszczepionego w ścianę klatki piersiowej. Sposób montażu elektrod (cztery elektrody w odstępach 1,5 mm i obudowa), napięcie, częstotliwość impulsów i ich zakres mogą być tak dostosowane, aby uzyskać najefektywniejsze opanowanie drżenia.⁸⁷ Elastyczność w wyborze lokalizacji i modyfikowaniu „funkcjonalnego uszkodzenia” jest podstawową zaletą stymulacji wzgórza w porównaniu z jego przecięciem.

Potencjalnymi wadami są większe koszty oraz konieczność programowania i nadzorowania urządzenia.

Przeciwko przeprowadzeniu optymalnie zaplanowanego badania z grupą kontrolną, które wymagałoby wykonywania „pozorowanych” operacji lub wszczepiania niefunkcjonujących urządzeń (w przypadku stymulacji wzgórza), przytacza się argumenty etyczne i ekonomiczne. Stymulacja wzgórza nadaje się jednak szczególnie do badania w warunkach pojedynczej ślepej próby, urządzenie może być bowiem łatwo włączane i wyłączane przed oceną dokonywaną przez badacza nieznającego przydziału do grup terapeutycznych. W wielu badaniach nasilenie drżenia oceniano także za pomocą badań elektrofizjologicznych, takich jak akcelerometria.

Wyniki przeprowadzonych badań zgodnie wskazują, że nasilenie drżenia zmniejsza się pod wpływem stymulacji wzgórza. Przemawiają za tym wyniki obserwacji, testów pisania i przelewania płynów oraz analiza kwestionariuszy codziennych czynności życiowych ($n = 82$). W dwóch badaniach prospektywnych prowadzonych metodą ślepej próby zbadano efekty stymulacji wzgórza u chorych z drżeniem samoistnym ($n = 23$)^{88,89} (wiarygodność danych klasy III). Przydział do grup terapeutycznych odbywał się bez randomizacji, ale ocenę pacjentów przeprowadzał losowo badacz nieznający sposobu leczenia. Jednostronna stymulacja spowodowała 60–90% poprawę wyników oceny przeprowadzonej za pomocą klinicznych skal nasilenia drżenia. Wyniki kilku badań, w których tych samych pacjentów po operacji oceniano zarówno z zachowaniem, jak i bez zachowania warunków ślepej próby (tzn. nie znając stanu aktywacji urządzenia lub znając go), wykazywały, że reakcja placebo nie była znacząca, a zmniejszenie nasilenia drżenia – znamienne.

Obustronną stymulację wzgórza oceniono u 9 pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne na początku badania, tj. przed wszczepieniem pierwszego stymulatora, następnie przed wszczepieniem drugiego stymulatora oraz po 6 i 12 miesiącach od wykonania zabiegów.⁸⁹ Wyniki oceny czynności ruchowych, kiedy stymulator był wyłączony, nie różniły się między początkiem badania i stanem po 6 i 12 miesiącach od zabiegu. Stwierdzono jednak znamienne poprawę czynności ruchowych, kiedy stymulator był włączony, zarówno po 6, jak i 12 miesiącach (wiarygodność danych klasy III). W zakresie drżenia pozycyjnego i kinetycznego odnotowano zmniejszenie nasilenia drżenia ręki o 67% po stronie odpowiedniej do działania pierwszego wszczepionego stymulatora i o 64% po drugiej stronie po drugim zabiegu. Całkowity średni wynik w skali oceny drżenia zmniejszył się z $66,1 \pm 11,6$ do $28,4 \pm 12,8$ po 12 miesiącach od drugiego zabiegu ($p < 0,05$).

We wszystkich badaniach łącznie u 37 chorych stwierdzono efekty niepożądane stymulacji wzgórza (18%). W 28 przypadkach były one spowodowane nieprawidłowym działaniem urządzenia lub przemieszczeniem elektrody. W jednym badaniu odno-

towno zgon związany z wykonywaną procedurą, spowodowany okołoperacyjnym krwotokiem śród-mózgowym.⁷⁶ Innymi efektami niepożądanymi stymulacji wzgórza były: dyzartria, zaburzenia równowagi, parestezje, niedowład, ból głowy, krwotok śród-mózgowy, krwiak podtwardówkowy, przemieszczenie elektrody, zmiany niedokrwienne, uogólnione napady drgawkowe i zmniejszona płynność słowna. Wiele z tych zaburzeń ustąpiło z czasem lub po dostosowaniu ustawień stymulatora.

Wnioski. Stymulacja jądra brzuszego pośredniego wzgórza skutecznie zmniejsza nasilenie drżenia kończyn po przeciwnej stronie ciała u chorych z drżeniem samoistnym opornym na leczenie farmakologiczne.

Zalecenia. W leczeniu opornego na środki farmakologiczne drżenia kończyn w przebiegu drżenia samoistnego można zastosować stymulację jądra brzuszego pośredniego wzgórza (siła zalecenia C).

6B. Stymulacja wzgórza w leczeniu drżenia głowy i głosu. Dane dotyczące skuteczności stymulacji wzgórza w leczeniu drżenia głosu są ograniczone. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy III stymulacja wzgórza zmniejszyła nasilenie drżenia głosu u 7 pacjentów z drżeniem samoistnym (5 poddanych stymulacji obustronnej, 2 – jednostronnej).⁹⁰ U wszystkich chorych stymulację wzgórza zastosowano w leczeniu drżenia kończyn górnych. U 4 z 7 chorych poprawę w zakresie drżenia głosu ustalono na podstawie obiektywnych testów. Pacjenta, u którego stwierdzono największą poprawę, poddano stymulacji obustronnej. Tym niemniej u innego pacjenta, którego również poddano stymulacji obustronnej, nasilenie drżenia głosu nie zmniejszyło się istotnie. W badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby, obejmującym pacjentów z chorobą Parkinsona, drżeniem samoistnym lub stwardnieniem rozsianym poddanych obustronnej stymulacji wzgórza, u 6 z 7 chorych wykazujących drżenie głosu odnotowano poprawę o jeden punkt w klinicznej skali oceny.⁹¹ W innym badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby nie wykazano jednak znamiennej poprawy w odniesieniu do drżenia głosu ani w odpowiedzi na stymulację jednostronną, ani obustronną.⁹²

Wyniki badań dotyczących stosowania stymulacji wzgórza w leczeniu drżenia głowy są sprzeczne. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy III nie stwierdzono poprawy w zakresie drżenia głowy pod wpływem jednostronnej stymulacji wzgórza.⁹³ W innym badaniu klasy III jednostronna stymulacja wzgórza zmniejszyła nasilenie drżenia głowy u 71% z 38 pacjentów po 3 miesiącach od zabiegu; u 26% nasilenie drżenia nie zmieniło się, u 3% – zwiększyło.⁹⁴ W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (wiarygodność danych klasy IV, $n = 15$) poprawa w odpowiedzi na stymulację wzgórza wystąpiła u 90% chorych z drżeniem samoistnym.⁹¹ We wszystkich badaniach efekty niepożądane stymulacji były podobne do obserwowanych w czasie stymulacji wzgórza stosowanej w leczeniu drżenia kończyn.

Wnioski. Dane dotyczące stosowania stymulacji wzgórza w leczeniu drżenia głowy i głosu u chorych z drżeniem samoistnym są sprzeczne.

Zalecenia. Dostępne dane nie wystarczają do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania stymulacji wzgórza w leczeniu drżenia głowy lub głosu (siła zalecenia U).

7. *Czy przecięcie wzgórza lub jego stymulację należy stosować jako zabiegi z wyboru u chorych z drżeniem samoistnym opornym na leczenie farmakologiczne?* W badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I 13 chorych z drżeniem samoistnym leczono chirurgicznie, losowo wybierając metodę – przecięcie wzgórza albo jego stymulację. Przed zabiegiem i 6 miesięcy po jego wykonaniu oceniano sprawność funkcjonalną, stosując skalę Frenchay Activities Index (FAI).⁷⁶ Sprawność funkcjonalna poprawiła się bardziej u chorych poddawanych stymulacji wzgórza niż tych, u których wykonano zabieg jego przecięcia. Efekty niepożądane przecięcia wzgórza odnotowano u 50% chorych. Obejmowały one pogorszenie czynności poznawczych, łagodną dyzartrię i niewielkie zaburzenia chodu lub równowagi. W grupie leczonych za pomocą stymulacji wzgórza u jednego chorego (14%) wystąpiły łagodne zaburzenia chodu i równowagi. Według autorów tego badania stymulacja wzgórza i jego przecięcie były skuteczne w zwalczaniu drżenia, stymulacja wzgórza wiązała się jednak z większą poprawą funkcjonowania i powodowała mniej efektów niepożądanych.

W badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby 17 chorych z drżeniem samoistnym, których poddano zabiegowi przecięcia wzgórza, porównano z 17 chorymi z drżeniem samoistnym, u których wcześniej wykonano stymulację wzgórza.⁹⁵ Porównując obie grupy na początku badania i w czasie wizyt kontrolnych, nie odnotowano między nimi znamienych różnic pod względem któregośkolwiek z parametrów skuteczności leczenia. Powikłania chirurgiczne występowały jednak częściej wśród poddanych zabiegowi przecięcia wzgórza niż leczonych za pomocą jego stymulacji. U 6 chorych, u których wykonano przecięcie wzgórza, wystąpiły krwotoki śródczaszkowe; u jednego krwotok był objawowy, u pozostałych 5 – bezobjawowy. U 5 chorych stwierdzono zaburzenia czynności poznawczych, u dwóch wystąpił niedowład połowicy, u dwóch innych – afazja. Wszystkie powikłania ustąpiły w ciągu miesiąca. Powikłaniem stymulacji były napady padaczkowe u jednego chorego. Czterech chorych wymagało jednak ostatecznie wymiany elektrody, jeden musiał przejść powtórny zabieg w celu wymiany wyczerpanej baterii, u jednego zaś stymulator działał nieprawidłowo. Autorzy tego badania stwierdzili, że stymulacja wzgórza powinna być metodą leczenia z wyboru ze względu na rzadsze występowanie poważnych działań niepożądanych (wiarygodność danych klasy IV). W podobnym retrospektywnym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy IV u 6 chorych z drżeniem samoistnym nie stwierdzono różnic pod względem korzyści klinicznych obu

metod.⁹⁶ Ataksja, dyzartria i zaburzenia chodu były jednak częstsze u poddanych zabiegowi przecięcia wzgórza (42%) niż leczonych za pomocą jego stymulacji (26%). W badaniu tym brali udział pacjenci z chorobą Parkinsona i drżeniem samoistnym.

Wnioski. Zarówno stymulacja, jak i przecięcie wzgórza są skutecznymi metodami leczenia drżenia u chorych z drżeniem samoistnym.

Zalecenia. Stymulacja wzgórza powoduje mniej efektów niepożądanych niż jego przecięcie (siła zalecenia B). Wybierając jedną z tych metod, należy jednak uwzględnić indywidualne uwarunkowania dotyczące danego pacjenta i porównać ryzyko powikłań okołoperacyjnych z możliwymi trudnościami w monitorowaniu i regulowaniu pracy stymulatora.

8. *Jakie są wskazania do obustronnych i jednostronnych zabiegów chirurgicznych stosowanych w leczeniu drżenia samoistnego?* W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy III porównano efekty jednostronnej i obustronnej stymulacji wzgórza u 13 pacjentów z drżeniem samoistnym.⁹⁷ Obustronna stymulacja wzgórza okazała się skuteczniejsza niż jednostronna w leczeniu drżenia kończyn i drżenia osiowego. U chorych z drżeniem samoistnym przydzielonych losowo do grupy, którą oceniano, kiedy stymulator był włączony, odnotowano poprawę w zakresie drżenia rąk, wyrażoną zmianą wyniku w skali Unified Tremor Rating Scale z $6,7 \pm 0,9$ do $1,3 \pm 1,2$ punktu ($p < 0,005$) po 3 miesiącach terapii. Oceniając drżenie po przeciwnej stronie ciała i w obrębie kończyn dolnych, również stwierdzono poprawę (z $2,3 \pm 1,1$ do $0,5 \pm 0,5$ punktu; $p < 0,005$). Efekty niepożądane, takie jak dyzartria, wykazywały tendencję do częstszego występowania u chorych poddanych obustronnej stymulacji.

W innym badaniu obustronnej stymulacji wzgórza poddano 9 chorych z drżeniem samoistnym opornym na leczenie farmakologiczne.⁸⁹ Chorych oceniono na początku badania, przed wszczęciem pierwszego stymulatora, przed wszczęciem drugiego stymulatora oraz po 6 i 12 miesiącach od zabiegów. Stwierdzono tendencję do uzyskiwania korzystniejszych wyników w skali oceny nasilenia drżenia po drugim zabiegu niż po pierwszym (wiarygodność danych klasy III). U 6 z 9 chorych dostępne były wyniki oceny mowy – u 3 w czasie obustronnej stymulacji nasiliła się dyzartria.

Wnioski. Stymulacja wzgórza hamuje drżenie kończyn po przeciwnej stronie ciała, opanowanie drżenia w obu kończynach górnych wymaga zatem obustronnej stymulacji. Nie potwierdzono jednak jak dotąd synergistycznego działania obustronnej stymulacji wzgórza w leczeniu drżenia kończyn, a dostępne dane są niewystarczające do porównania stosunku ryzyka do korzyści stymulacji jedno- i obustronnej. Zbyt mało jest również danych, które pozwoliłyby ocenić przydatność obustronnej stymulacji wzgórza w leczeniu drżenia głowy i głosu.

Zalecenia. Zahamowanie drżenia obu kończyn górnych wymaga obustronnej stymulacji wzgórza, dostępne dane są jednak niewystarczające do porów-

niania stosunku ryzyka do korzyści stymulacji jedno- i obustronnej w leczeniu drżenia kończyn (siła zalecenia U). Dostępne dane są również niewystarczające do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania obustronnej lub jednostronnej stymulacji wzgórza w leczeniu drżenia głowy i głosu. Efekty niepożądane występują częściej w przypadku obustronnej stymulacji wzgórza. Nie zaleca się obustronnego przecięcia wzgórza.

9. *Czy uszkodzenie wzgórza za pomocą noża gamma skutecznie zmniejsza nasilenie drżenia samoistnego?* Zabiegi wykonywane za pomocą noża gamma polegają na napromienieniu wybranego rejonu mózgu, określonego na podstawie obrazowania anatomicznego (nie można jednak w tym celu wykorzystać badań elektrofizjologicznych). Wyniki kilku badań (n = 61) wskazują na korzystne efekty uszkodzenia wzgórza za pomocą noża gamma.^{98,99} Opublikowano opis przypadku opóźnionych efektów niepożądanych takiego zabiegu, obejmujących drętwienie kończyny górnej po przeciwnej stronie ciała i dyzartrię.¹⁰⁰ W jednym badaniu retrospektywnym (wiarygodność danych klasy IV) leczenie nożem gamma spowodowało całkowite ustąpienie drżenia u 75% leczonych (n = 9). Każdy z nich odnotował subiektywną poprawę po zabiegu.⁹⁸ Stwierdzono znamienne poprawę sprawności rysowania w czasie obserwacji po zabiegu (mediana: 6 miesięcy). Poprawa ujawniała się po 6 tygodniach (mediana) od zabiegu i postępowała przez kolejne 6 miesięcy. U jednego pacjenta wystąpił przemijający niedowład kończyny górnej. W badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy III u 52 chorych z drżeniem samoistnym wykonano zabieg jednostronnego uszkodzenia wzgórza za pomocą noża gamma i obserwowano ich przez 26 miesięcy (mediana).⁹⁹ Pacjentów oceniano za pomocą skali Fahna, Tolosa i Marina w warunkach ślepej próby. W ciągu 1 roku po zabiegu u 92% chorych drżenie ustąpiło całkowicie lub prawie całkowicie. Po 4 latach od zabiegu odsetek ten zmniejszył się do 88%. U jednego chorego wystąpił niewielki niedowład kończyn po przeciwnej stronie ciała, u innego zaś przemijające parestezje. Opisano jednak jeden przypadek (wiarygodność danych klasy IV) ciężkich powikłań, które wystąpiły po około 7 miesiącach od zabiegu uszkodzenia wzgórza za pomocą noża gamma.¹⁰⁰ Powikłania postępowały i obejmowały drętwienie kończyny górnej po przeciwnej stronie, dyzartrię, zwiększenie nasilenia drżenia kinetycznego, dystonię kończyny górnej i kończyn dolnych po przeciwnej stronie oraz choreoatetozę. W porównaniu ze stymulacją wzgórza zabieg z użyciem noża gamma wykazuje liczne wady: konieczność planowania zabiegu na podstawie obrazowania anatomicznego, późne ujawnianie się efektów zabiegu (zwykle dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach) oraz ryzyko opóźnionych i postępujących zaburzeń neurologicznych. Ustalenie stosunku ryzyka do korzyści uszkodzenia wzgórza za pomocą noża gamma wymaga przeprowadzenia badań klinicznych z długim okresem obserwacji.

Wnioski. W kilku badaniach wykazano korzystne efekty zabiegu uszkodzenia wzgórza za pomocą noża gamma, opisywano jednak opóźnione powikłania, a poprawa kliniczna może wystąpić dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach.

Zalecenia. Dostępne dane nie wystarczają do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania zabiegów uszkodzenia wzgórza za pomocą noża gamma w leczeniu drżenia samoistnego (siła zalecenia U).

Zalecenia dotyczące przyszłych badań. Choć drżenie samoistne należy do najczęstszych zaburzeń ruchu u dorosłych, liczba badań dotyczących leczenia tej choroby jest ograniczona. W przyszłych badaniach naukowych należy uwzględnić następujące postulaty:

1. Specjaliści różnych dziedzin powinni wspólnie wystandaryzować wskaźniki skuteczności leczenia drżenia i skorelować wyniki akcelerometrii ze skalami klinicznymi. Ma to ważne znaczenie dla oceny efektów leczenia farmakologicznego i chirurgicznego.
2. Należy powiązać dostępne dane kliniczne i patologiczne, świadczące o niejednorodności drżenia samoistnego, z wynikami badań dotyczących skuteczności leczenia farmakologicznego, starając się pomóc lekarzom w wyborze najodpowiedniejszego dla danego pacjenta leku.
3. Konieczne jest przeprowadzenie badań porównujących korzyści kliniczne i koszty różnych metod leczenia drżenia samoistnego.
4. Ocena przydatności farmakologicznych i chirurgicznych metod leczenia drżenia głowy i głosu wymaga przeprowadzenia dalszych badań klinicznych.
5. Należy przeprowadzić kolejne badania kliniczne z randomizacją, obejmujące grupę kontrolną otrzymującą placebo, w celu dokładniejszego ustalenia skuteczności i efektów niepożądanych farmakologicznych i chirurgicznych metod leczenia drżenia samoistnego.

Uwaga. Przedstawione wytyczne zostały opracowane przez American Academy of Neurology w celach edukacyjnych. Ich podstawą była analiza aktualnych i wiarygodnych danych naukowych oraz klinicznych. Autorzy nie usiłowali uwzględnić wszystkich możliwych i właściwych metod leczenia omawianych zaburzeń neurologicznych lub wszystkich stosownych kryteriów wyboru swoistych procedur terapeutycznych. Nie pominęli jednak celowo żadnej z uzasadnionych alternatywnych metod leczenia. American Academy of Neurology uznaje, że podejmowanie decyzji dotyczących wyboru określonego sposobu postępowania jest prawem pacjenta i opiekującego się nim lekarza, z uwzględnieniem wszystkich stosownych okoliczności.

Dodatek 1

Klasyfikacja badań naukowych pod względem wiarygodności danych i jakości metodologii

Klasa I. Badanie z randomizacją, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów. Muszą być spełnione następujące kryteria:

- jednoznacznie określone główne punkty końcowe,
- jednoznacznie określone kryteria włączające i wykluczające,
- prawidłowy opis losu osób, które przedwcześnie ukończyły badanie lub otrzymały leczenie niezgodnie z wyjściowym przydziałem do grupy; odpowiednio mała liczba takich osób, by ryzyko błędu systematycznego było jak najmniejsze,
- przedstawione wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne badanych grup; brak znamiennej różnicy tych cech lub wprowadzenie odpowiedniej statystycznej poprawki na nierównowagę czynników zakłócających.

Klasa II. Prospektywne badanie kohortowe, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów i spełniające wszystkie wymienione wyżej kryteria a-d lub badanie z randomizacją, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, niespełniające jednego z wymienionych powyżej kryteriów a-d.

Klasa III. Wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną (także przeprowadzone metodą grup naprzemiennych lub te, w których grupę kontrolną stanowiła kohorta osób z dokładnie określonym naturalnym przebiegiem choroby), obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia lub ustalano je niezależnie od stosowanego leczenia na podstawie obiektywnych punktów końcowych.*

Klasa IV. Dane z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, serii przypadków lub stanowisko ekspertów.

*Obiektywny punkt końcowy: taki, którego ocena praktycznie nie zależy od oczekiwań lub nastawienia obserwatora (pacjenta, lekarza prowadzącego, badacza), np. wyniki badań krwi, dane administracyjne dotyczące wyników leczenia.

Dodatek 2

Siła zaleceń w zależności od wiarygodności danych

A = Potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji chorych (wymaga zgodnych wyników co najmniej 2 badań klasy I)

B = Prawdopodobna skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji chorych (wymaga co najmniej 1 badania klasy I lub zgodnych wyników co najmniej 2 badań klasy II)

C = Możliwa skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji chorych (wymaga co najmniej 1 badania klasy II lub zgodnych wyników co najmniej 2 badań klasy III)

U = Niepełne lub sprzeczne dane; nie można sformułować wiarygodnych zaleceń, ponieważ w świetle dostępnej wiedzy terapia jest niesprawdzona

Dodatek 3

Nasilenie działań niepożądanych

Łagodne: sprawiają choremu niewielkie trudności, ale nie są dla niego niebezpieczne

Umiarkowane: sprawiają choremu duże trudności, ale nie są dla niego niebezpieczne

Ciężkie: są potencjalnie groźne dla chorego

Dodatek 4

Członkowie Quality Standards Subcommittee: Gary Franklin, MD, MPH (współprzewodniczący); Gary Gronseth, MD (współprzewodniczący); Charles E. Argoff, MD; Stephen Ashwal, MD (z urzędu); Christopher Bever, Jr., MD; Jody Corey-Bloom, MD, PhD; John D. England, MD; Jacqueline French, MD (z urzędu); Gary H. Friday, MD; Michael Glantz, MD; Deborah Hirtz, MD; Donald J. Iverson, MD; David J. Thurman, MD; Samuel Wiebe, MD; William J. Weiner, MD i Catherine Zahn, MD (z urzędu).

Piśmiennictwo

- Louis ED, Ottman R, Hauser WA. How common is the most common adult movement disorder: estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord* 1998;13:5-10.
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, et al. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*. 2003;18:389-394.
- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord* 1998;13(suppl 3):2-23.
- Hsu YD, Chang MK, Sung SC, et al. Essential tremor: clinical, electromyographical and pharmacological studies in 146 Chinese patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1990;45:93-99.
- Koller WC, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology* 1986;36:1001-1004. Class III.
- Lacritz LH, Dewey R Jr., Giller C, et al. Cognitive functioning in individuals with "benign" essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:125-129.
- Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology* 1989;39:1587-1588. Class III.
- Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991;41:234-238.
- Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. *Essential Tremor Study Group. Ann Neurol* 1994;35:717-723.
- Rajput AH, Jamieson H, Hirsh S, Quraishi A. Relative efficacy of alcohol and propranolol in action tremor. *Can J Neurol Sci* 1975;2:31-35.
- Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology* 1984;34:221-222.
- Packer M, Cohn JN, Abraham WT, et al. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1A-38A.
- Cleeves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:379-384. Class I.
- Koller WC. Long-acting propranolol in essential tremor. *Neurology* 1985;35:108-110. Class II.
- O'Suilleabhain P, Dewey RB. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord* 2002;17:383-386. Class I.
- Serrano-Duenas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. *Double-blind comparative study with one-year follow-up. Parkinsonism Relat Disord* 2003;10:29-33. Class III.
- Gorman WP, Cooper R, Pocock P, et al. A comparison of primidone, propranolol, and placebo in essential tremor, using quantitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:64-68. Class II.
- Dietrichson P, Epsen E. Primidone and propranolol in essential tremor: a study based on quantitative tremor recording and plasma anti-convulsant levels. *Acta Neurol Scand* 1987;75:332-340. Class III.
- Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, et al. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 2000;21:315-317. Class I.
- Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988;38:241-243. Class II.
- Ananth J. Benzodiazepines: selective use to avoid addiction. *Postgrad Med* 1982;72:S271-S276.
- Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. beta-Adrenoreceptor antagonists in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:904-909. Class I.
- Gironell A, Kulisevsky J, Barboj M, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56:475-80. Class I.
- Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, et al. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:710-715. Class I.
- Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 2002;59:132-134. Class II.
- Hulihan J, Connor GS, Shu-Chen W, et al. Topiramate in essential tremor: pooled data from a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *American Academy of Neurology* 2003. Abstracts: P04.068. Class II.

27. Ondo WG, Jankovic J, Stacy MA, et al. Topiramate for essential tremor. *Neurology* 2004;62:LBS.004. Class II.
28. Galvez-Jimenez N, Hargreave M. Topiramate and essential tremor. *Ann Neurol* 2000;47:837-838. Class IV.
29. Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. *J Neurol* 1984;34:1077-1079. Class I.
30. Sweet RD, Blumberg J, Lee JE, et al. Propranolol treatment of essential tremor. *Neurology* 1974;24:64-67. Class II.
31. Calzetti S, Sasso E, Negrotti A, et al. Effect of propranolol in head tremor: quantitative study following single-dose and sustained drug administration. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:470-476. Class III.
32. Biary N, Koller W. Kinetic predominant essential tremor: successful treatment with clonazepam. *Neurology* 1987;37:471-474. Class II.
33. Thompson C, Lang A, Parkes JD, et al. A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:83-88. Class III.
34. American Psychiatric Association Task Force. Benzodiazepines: dependence, toxicity, and abuse. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1990.
35. Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P, et al. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord* 1999;14:468-472. Class II.
36. Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 1986;73:295-297. Class III.
37. Koller WC. Nadolol in essential tremor. *Neurology* 1983;33:1076-1077. Class II.
38. Biary N, Bahou Y, Sofi MA, et al. The effect of nimodipine on essential tremor. *Neurology* 1995;45:1523-1525. Class I.
39. Koller WC. Tradozone in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:134-137. Class I.
40. Cleaves J, Findley LJ. Trazodone is ineffective in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:268-269. Class I.
41. Busenbark K, Parwa R, Hubble J, et al. The effect of acetazolamide on essential tremor: an open-label trial. *Neurology* 1992;42:1394-1395. Class IV.
42. Hallett M, Ravits J, Dubinsky RM, et al. A double-blind trial of isoniazid for essential tremor and other action tremors. *Mov Disord* 1991;6:253-256. Class II.
43. Teravainen H, Larsen A, Fogelholm R. Comparison between the effects of pindolol and propranolol on essential tremor. *Neurology* 1977;27:439-442. Class I.
44. Epstein DL, Grant WM. Carbonic anhydrase inhibitor side effects. Serum chemical analysis. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1378-1382.
45. Busenbark K, Pahwa R, Hubble J, et al. Double-blind controlled study of methazolamide in the treatment of essential tremor. *Neurology* 1993;43:1045-1047. Class II.
46. de Boer TH, Maura G, Raiteri M, et al. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology* 1988;27:399-408.
47. Pahwa R, Lyons KE. Mirtazapine in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004;18:584-587. Class II.
48. Topaktas S, Onur R, Dalkara T. Calcium channel blockers and essential tremor. *Eur Neurol* 1987;27:114-119. Class II.
49. Koller WC. Amantadine in essential tremor. *Ann Neurol* 1984;16:621-622. Class III.
50. Serrano-Duenas M. Clonidine versus propranolol in the treatment of essential tremor. A double-blind trial with a one-year follow-up. *Neurologia* 2003;18:248-254.
51. Caccia MR, Osio M, Galimberti V, et al. Propranolol, clonidine, urapidil, and trazodone infusion in essential tremor: a double-blind crossover trial. *Acta Neurol Scand* 1989;79:379-383.
52. Koller W, Herbster G, Cone S. Clonidine in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 1986;1:235-237.
53. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, et al. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000;15:678-682. Class II.
54. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blind, controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998;13:465-467. Class II.
55. McDowell FH. The use of glutethimide for treatment of essential tremor. *Mov Disord* 1989;4:75-80. Class IV.
56. Mozzis CE, Prange AJ, Hall CD, et al. Inefficacy of tryptophan/pyridoxine in essential tremor. *Lancet* 1971;2:165-166.
57. Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, et al. Metoprolol and propranolol in essential tremor: a double-blind, controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:814-819. Class I.
58. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, et al. Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:893-897. Class I.
59. Garcia Ruiz PJ, Garcia de Yebenes Prous J, Jimenez Jimenez J. Effect of nicardipine on essential tremor: brief report. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:456-459. Class II.
60. Yetimlar Y, Irtman G, Gurgor N, et al. Olanzapine efficacy in the treatment of essential tremor. *Eur J Neurol* 2003;10:79-82. Class IV.
61. Baruzzi A, Procaccianti G, Martinelli P, et al. Phenobarbital and propranolol in essential tremor: a double-blind controlled clinical trial. *Neurology* 1983;33:296-300. Class II.
62. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology* 1988;38:808-810. Class I.
63. Micheli F, Cersosimo MG, Raina G, et al. Quetiapine and essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:303-306. Class IV.
64. Buss DC, Phillis IW, Littlely MD, et al. The effect of theophylline on thyrotoxic tremor. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:103-107.
65. Van Der Vet APH, Kreukniet J, Droost RH, et al. Lung function improvement, tremor measurements and c-AMP determinations in a group of ten patients with asthmatic bronchitis after one week sustained release theophylline medications compared to one week placebo. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24:638-642.
66. Mally J, Stone TW. The effect of theophylline on essential tremor: the possible role of GABA. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39:345-349.
67. Mally J, Stone TW. Efficacy of an adenosine antagonist, theophylline, in essential tremor: comparison with placebo and propranolol. *J Neurol Sci* 1995;132:129-132.
68. Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 1986;36:121-124. Class II.
69. Sasso E, Perucca E, Fava R, et al. Primidone in the long-term treatment of essential tremor: a prospective study with computerized quantitative analysis. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:67-76. Class III.
70. Calzetti S, Sasso E, Baratti M, et al. Clinical and computer-based assessment of long-term therapeutic efficacy of propranolol in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 1990;81:392-396. Class III.
71. Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001;56:1523-1528. Class I.
72. Pahwa R, Busenbark K, Swanson-Hyland EF, et al. Botulinum toxin treatment of essential head tremor. *Neurology* 1995;45:822-824. Class II.
73. Wissel J, Masuhr F, Schelosky L. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord* 1997;12:722-725.
74. Warrick P, Dromey C, Irish JC, et al. Botulinum toxin for essential tremor of the voice with multiple anatomical sites of tremor: a crossover design study of unilateral versus bilateral injection. *Laryngoscope* 2000;110:1366-1374. Class III.
75. Hertegard S, Granqvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:204-209. Class III.
76. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000;342:461-468. Class I.
77. Nagaseki Y, Shibasaki T, Hirai T, et al. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg* 1986;65:296-302. Class III.
78. Zirh A, Reich SG, Dougherty PM, et al. Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:772-775. Class III.
79. Akbostanci MC, Slavin KV, Burchiel KJ. Stereotactic ventral intermediate thalamotomy for the treatment of essential tremor: results of a series of 37 patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:174-177. Class IV.
80. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. 2. An analysis of the results in a series of 303 patients (413 operations). *J Neurol Sci* 1967;5:343-375.
81. Matsumoto K, Shichijo F, Fukami T. Long-term follow-up review of cases of Parkinson's disease after unilateral or bilateral thalamotomy. *J Neurosurg* 1984;60:1033-1044.
82. Miyamoto T, Bekku H, Moriyama E, et al. Present role of stereotactic thalamotomy for parkinsonism. Retrospective analysis of operative results and thalamic lesions in computed tomograms. *Appl Neurophysiol* 1985;48:294-304.
83. Kelly PJ, Gillingham FJ. The long-term results of stereotaxic surgery and L-dopa therapy in patients with Parkinson's disease. A 10-year follow-up study. *J Neurosurg* 1980;53:332-337.
84. Giuffre R, Gambacorta D. The therapeutic possibilities of L-dopa and amantadine in Parkinsonian patients who have undergone bilateral thalamotomy. *Eur Neurol* 1971;5:311-316.
85. Caparros-Lefebvre D, Ruchoux MM, Blond S, et al. Long-term thalamic stimulation in Parkinson's disease: postmortem anatomoclinical study. *Neurology* 1994;44:1856-1860.
86. Boockvar JA, Telfeian A, Baltuch GH, et al. Long-term deep brain stimulation in a patient with essential tremor: clinical response and postmortem correlation with stimulator termination sites in ventral thalamus. Case report. *J Neurosurg* 2000;93:140-144.
87. Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, et al. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology* 1996;46:1150-1153.
88. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997;42:292-299. Class III.

89. Pahwa R, Lyons KL, Wilkinson SB, et al. Bilateral thalamic stimulation for the treatment of essential tremor. *Neurology* 1999;53:1447–1450. Class III.
90. Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL, et al. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 1998;50:796–798. Class III.
91. Taha JM, Janszen MA, Favre J. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor. *J Neurosurg* 1999;91:68–72.
92. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:296–298.
93. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, et al. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998;51:1063–1069. Class III.
94. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Pahwa R. Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor. *Mov Disord* 1999;14:847–850.
95. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, et al. Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:140–143. Class IV.
96. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998;49:145–153; discussion 153–154. Class IV.
97. Ondo W, Almaguer M, Jankovic J, et al. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. *Arch Neurol* 2001;58:218–222. Class III.
98. Niranjana A, Kondziolka D, Baser S, et al. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology* 2000;55:443–446. Class IV.
99. Young RF, Jacques S, Mark R, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J Neurosurg* 2000;93:128–135. Class III.
100. Siderowf A, Gollump SM, Stern MB, et al. Emergence of complex, involuntary movements after gamma knife radiosurgery for essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:965–967. Class IV.