

Тимербулатов И.Ф., Гулиев М.А.
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Timerbulatov I., Guliev M.
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении генерализованного тревожного расстройства

Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder

Резюме

Используемые сегодня способы лечения генерализованного тревожного расстройства выглядят недостаточными на фоне низкой приверженности к лечению пациентов, хронизации расстройства и трудностей достижения качественной ремиссии. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) представляется перспективным методом лечения. Целью исследования являлась проверка эффективности низкочастотной ТМС с использованием двух групп сравнения.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство, ГТР, транскраниальная магнитная стимуляция, ТМС, р-ТМС, лечение.

Abstract

Currently used methods for the treatment of generalized anxiety disorder are not sufficient due to low adherence of patients to treatment, chronicity of the disorders and difficulties of achievement of a good remission. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a promising method of treatment. The aim of the study was to test the effectiveness of low frequency TMS using two comparison groups.

Keywords: generalized anxiety disorder, GAD, transcranial magnetic stimulation, TMS, treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема генерализованного тревожного расстройства (ГТР) обусловлена его высокой распространенностью. Так, в Европе распространенность расстройства варьирует от 1,9 до 5,1% [13], а среди взрослых американцев составляет 2,9% [9]. Говорить об оценках распространенности в России не представляется возможным хотя бы потому, что исследователями этого вопроса наблюдается тенденция к гиподиагностике заболевания практикующими врачами. Так, в опубликованном недавно отечественном исследовании при анализе 212 историй болезни с диагнозом круга тревожно-фобических расстройств (ТФР) (F40-F42), проходивших курс лечения в 2006 г., диагноз ГТР не был поставлен ни в одном случае [5]. На сегодняшний день большинство исследователей пришли к согласию о хроническом и рекуррентном течении ГТР [1, 2]. Хронический характер течения расстройства приводит к значительному

снижению качества жизни и трудовой дезадаптации пациентов, а зачастую к формированию сопутствующих психических расстройств, которые образуют более устойчивые к лечению клинические формы. В современных клинических руководствах для лечения ГТР рекомендуют использовать антидепрессанты, анксиолитики и прегабалин. Из методов психотерапии наиболее мощную эмпирическую поддержку имеет когнитивно-поведенческая психотерапия. Тем не менее, согласно одним данным, до 50% пациентов не реагируют на первую линию фармакотерапии ГТР, частично из-за низкой приверженности к лечению и частично из-за сложной физиологии расстройства [11]. По другим данным, от трети до половины пациентов не достигают полной ремиссии [7]. Отсюда ведутся поиски новых неинвазивных биологических методов терапии ГТР, один из них – транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [10, 13].

В нашей стране наиболее известное исследование, в котором изучалась эффективность лечения тревожного расстройства при помощи ТМС, и в частности эффективность воздействия ритмической магнитной стимуляции на кортико-стриарно-таламо-кортикальную петлю как предполагаемую нейробиологическую модель многих тревожных расстройств, было выполнено на примере обсессивно-компульсивного расстройства [3]. ТМС – это метод стимуляции локальных участков мозга. Во время процедуры ТМС генератор магнитного поля находится возле головы человека, получающего лечение. Катушка производит небольшой силы электрический ток в области мозга непосредственно под катушкой за счет электромагнитной индукции [8]. Группа европейских экспертов в 2014 г. подтвердила высокий уровень доказательности «А» анальгетического действия высокочастотной ТМС моторной коры на стороне противоположной локализации боли, антидепрессивный эффект высокочастотной ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC). Уровень доказательности «В» установлен для антидепрессивного эффекта низкочастотной ТМС на DLPFC справа, высокочастотной ТМС DLPFC слева с целью воздействия на негативные симптомы шизофрении, низкочастотной ТМС моторной коры для двигательных нарушений после инсульта [8]. Также было показано, что ТМС может оказаться эффективным инструментом в лечении расстройств тревожного спектра [6, 10, 12].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование к настоящему моменту были включены 16 пациентов (средний возраст 32,06 года) с диагнозом «генерализованное тревожное расстройство» (ГТР, F41.1 по критериям МКБ-10). Критериями исключения для пациентов являлись: 1) суицидальная готовность; 2) наличие других психических расстройств, определяющих состояние пациента (шизофренического спектра, личностных); 3) наличие тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации. Критерии включения допускают наличие депрессивной, фобической симптоматики при условии, что пациенты имеют тревожное расстройство как ведущий диагноз. Коморбидная симптоматика наблюдалась у 10 пациентов (62,5%). Из них депрессивный эпизод был диагностирован у 6 пациентов (60%), дистимия – у 1 (10%), социальная фобия – у 3 (30%).

Данное исследование является продольным, со ступенчатым включением, с первичной рандомизацией относительно времени включения

в активную терапию (проводится рандомизация в группы, начинающие терапию немедленно и после нахождения в листе ожидания), и вторичной рандомизацией – распределения в опытную (транскраниальная магнитная стимуляция – ТМС) и контрольные группы (когнитивно-поведенческая психотерапия – КПТ) активной терапии. После проведения диагностического интервью пациенты были рандомизированы методом блоковой рандомизации в четыре группы в соответствии с запланированным двойным контролем исследования: группа А – терапевтическая ТМС, группа В – терапевтическая КПТ, группа С – лист ожидания с последующей ТМС, группа D – лист ожидания с последующей КПТ. В терапевтических группах А (4 пациента) и В (4 пациента) производилась первичная оценка психометрических данных и начиналось соответствующее терапевтическое воздействие, после чего пациенты этих групп повторно заполняли бланки опросников. Пациентам групп листа ожидания С (4 пациента) и D (4 пациента) сообщалось о наличии определенной очередности на прохождение терапии. Оценка психометрических данных в этих группах проводилась за 3 недели до начала терапии, непосредственно перед началом лечения и после завершения курса соответствующего терапевтического воздействия. Схематически план исследования представлен на рисунке.

Группы листа ожидания в представленном варианте дизайна служат контролем, как для групп терапии, так и для себя самих, так как пациенты продолжают участие в исследовании и пройдут предлагаемый курс соответствующей терапии. Кроме того, группы, прошедшие терапию КПТ, являются группами активного контроля по отношению к группам с ТМС-терапией. Таким образом, эффективность ТМС контролируется и группой листа ожидания, и группой активного контроля.

Под курсом терапии для групп А и С понимается проведение ТМС на области проекции правой DLPFC одиночными низкочастотными стимулами (1 Гц) интенсивностью 110% от порога моторного ответа (ПМО). Продолжительность процедуры около 30 минут, за время которой пациент суммарно получал 1800 импульсов. Курс терапии в соответствии с протоколом занимал около 3 недель и включал 20 сеансов ТМС,

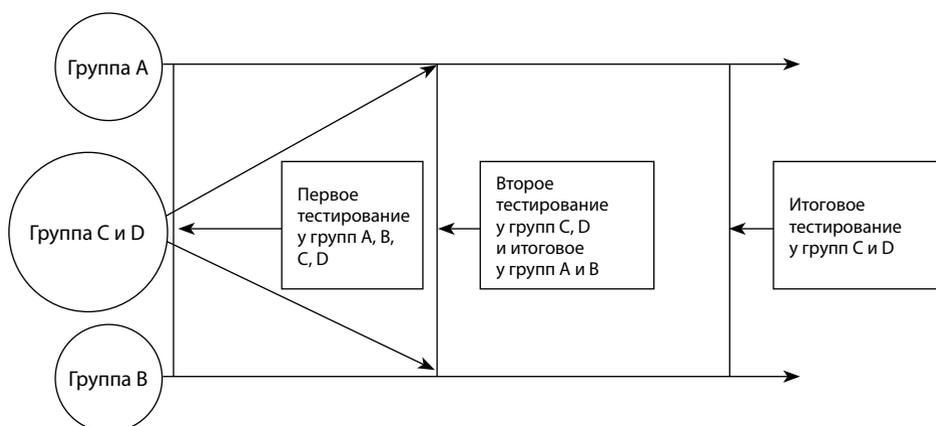


Схема плана исследования

проводимых ежедневно, кроме воскресенья. При проведении ТМС в качестве источника переменного магнитного поля использовался магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д» («Нейрософт», г. Иваново). Курс терапии для групп В и D представляет собой протокол КПТ-вмешательства для генерализованного тревожного расстройства Тимоти А. Браун, Трэйси А. О'Лири, Дэвид Х. Барлоу, который предполагает проведение 12–15 сессий продолжительностью 1 час с промежутком в одну неделю [4]. Методика состоит из тренинга прогрессивной мышечной релаксации, когнитивного реструктурирования, профилактики тревожного поведения, решения проблем, управления временем, экспозиции к беспокойству. Эффективность терапии оценивалась с использованием стандартных шкал: шкалы DEP – депрессия, ANX – тревога, PHOB – фобическая тревожность симптоматического опросника SCL-90 (адаптация Н.В. Тарабрина), шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory – STAI, адаптация Ю.Л. Ханина), шкала самооценки тревоги Шихана (Sheehan Patient-Rated Anxiety Scale, SPRAS), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета SPSS.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все включенные в исследование пациенты завершили полный курс терапии. И ТМС, и КПТ продемонстрировали влияние на тревожно-депрессивную симптоматику при сравнении результатов тестирования перед терапией и итогового тестирования после терапии. При этом если в группах, получавших КПТ, статистически значимое отличие ($p < 0,05$, тест Уилкоксона) получено по всем шкалам, то в группах, получавших ТМС ($p < 0,05$, тест Уилкоксона), – только по шкалам SCL-anx, SpilbergerSA, ShARS. Статистически значимого отличия ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни) между результатами ТМС и КПТ получено не было. Однако размер эффекта (d Коэна) в группе КПТ больше, чем в группе ТМС, по всем методикам. В табл. 1 представлены данные об отсутствии в исходных данных значимых отличий во всех группах исследования, значимых отличиях исходных и итоговых данных. При сравнении результатов первого и второго тестирования у групп С и D статистически значимого отличия ($p < 0,05$, тест Уилкоксона) выявлено не было, что может свидетельствовать об отсутствии

Таблица 1
P-критерий

	SCL dep	SCL anx	SpilbergR	SpilbergS	ShARS
ТМС (значимое отличие исходной и итоговой диагностики)	0,123	0,012	0,499	0,027	0,012
КПТ (значимое отличие исходной и итоговой диагностики)	0,011	0,012	0,012	0,028	0,012
ЛО – лист ожидания (значимое отличие исходной и итоговой диагностики)	0,571	0,48	0,42	0,141	0,916
Значимое отличие исходных данных групп ТМС и КПТ	0,505	0,505	0,505	0,959	0,959
Значимое отличие итоговых данных ТМС и КПТ	0,13	0,083	0,21	0,105	0,234

Таблица 2
Сравнительные результаты (размер эффекта (d Коэна))

	SCL dep	SCL anx	SpilbergR	SpilbergS	ShARS
ЛО d Коэна	0,133	0,103	-0,243	-0,258	-0,14
ЛО влияние размера (r)	0,066	0,051	-0,121	-0,128	-0,07
КПТ d Коэна	1,509	2,618	3,904	1,551	2,598
КПТ влияние размера (r)	0,602	0,795	0,89	0,613	0,792
ТМС d Коэна	0,573	1,254	0,613	1,083	0,774
ТМС влияние размера (r)	0,275	0,531	0,293	0,476	0,361

Примечание: размер эффекта: 0,2 – слабый эффект, 0,5 – средний эффект, 0,8 – сильный эффект.

динамики в состоянии у пациентов на период ожидания. В табл. 2 представлены результаты ТМС и групп сравнения с использованием размера эффекта (d Коэна) и влияния размера (r).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небольшой объем выборки исследования ограничивает обобщаемость результатов и определяет его предварительный, «пилотный» характер. Результаты первого этапа исследования позволяют предположить эффективность ТМС правой DLPFC одиночными низкочастотными стимулами (1 Гц) в лечении ГТР. Пациенты, получавшие лечение ТМС, имели статистически значимое снижение симптомов по используемым шкалам, они имели лучшие результаты, чем группа ожидания, и сопоставимые результаты с группой, получавшей КПТ. Группа пациентов, получавших КПТ, имеют в целом лучшие результаты.

■ ЛИТЕРАТУРА

- Bardenshteyn L.M., Beglyanki N.I., Slavgorod Y.M. (2011) *Generalized anxiety disorder. Educational-methodical manual*. M. (in Russian)
- Veltischev D., Marchenko A. (2013) Generalized anxiety disorder: problems of diagnosis, prognosis and pharmacotherapy. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*, no 1, pp. 17–23.
- Kapiletti S., Tsukarzi E., Mosolov S. (2008) Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Socialnaja i klinicheskaja psihiatrija*, vol. 18, no 1, pp. 42–46.
- Barlow D. (ed.) (2008) *Clinical manual of mental disorders*. Moscow: Peter, 911 p. (in Russian)
- Chakhava O.V., Less V.O. (2008) Clinico-epidemiological study of generalized anxiety disorder. *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*, vol. 18, no 1, pp. 38–41.
- Cohen H., Kaplan Z., Kotler M., Kouperman I., Moisa R., Grisaru N. (2004) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, vol. 161(3), pp. 515–24.
- Gretchen J. Diefenbach, John W. Goethe. (2015) Does TMS Hold Promise for Generalized Anxiety Disorder? *Special Reports, Anxiety, Neuropsychiatry, Transcranial Magnetic Stimulation*. January 30.
- Lefaucheur J.P. (2014) Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, vol. 125 (11), pp. 2150–2206.
- Locke A.B., Kirst N., Shultz C.G. (2015) Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician*, vol. 91, pp. 617–624.
- Pallanti S., Bernardi S. (2009) Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review. *Int Clin Psychopharmacol*, vol. 24(4), pp. 163–73.
- Dilkov D., Hawken E.R., Kaludiev E., Milev R. (2017) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, pp. 61–65.
- White D., Tavakoli S. (2015) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry*, vol. 27(3), pp. 192–6.
- Wittchen H.U. (2002) Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety*, vol. 16, pp. 162–71.

Поступила/Received: 30.10.2019

Контакты/Contacts: iftdoc@mail.ru, maldok@yandex.ru