

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Э. Э. Цукарзи

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Прогресс нейropsychиатрии в последние два десятилетия определил своеобразный скачок в развитии техник стимуляции мозга, появление новых методов и совершенствование старых. Исходя из представления о функционирующем мозге как своеобразном электрохимическом органе, его стимуляция может опосредованно повлиять терапевтически, корректируя патологически измененную функциональную активность. Традиционно «терапевтическая ниша» нелекарственных методов располагалась там, где применение фармакотерапии ограничивается неэффективностью либо её плохой переносимостью. Вместе с тем, научные достижения последнего периода, касающиеся нейробиологии психических расстройств, а также совершенствование технологии аппаратов для стимуляции мозга могут изменить принципы лечения, расширяя клинические показания к применению методов стимуляции мозга.

К методам стимуляции мозга относят электросудорожную терапию и целый ряд новых методик, разработка и внедрение которых происходит по двум принципиально разным направлениям. К первому относят методы более безопасные в сравнении с ЭСТ и обеспечивающие локальную стимуляцию (ТМС, альфа-стимуляция, прямая стимуляция мозга). Второе направление включает высокотехнологичные инвазивные методы (вагусную стимуляцию, глубокую мозговую стимуляцию), разрабатываемые нейрохирургами и психиатрами.

Электросудорожная терапия имеет достаточно бурную 75-летнюю историю применения в психиатрии. Пережив периоды ярких взлётов и стремительных падений, в настоящее время она является универсальным и высокоэффективным методом лечения крайне тяжелых психических расстройств и при этом, пожалуй, наиболее стигматизированной методикой из существующих в медицине. Ещё один парадокс – острая необходимость ЭСТ для многих пациентов при одновременной её малодоступности.

Основные показания к назначению ЭСТ были выделены более чем полвека назад, подтверждены многочисленными контролируемыми исследовани-

ями, двумя систематическими обзорами и достаточно давно реализованы в клинической практике [1, 8, 9, 11, 13, 14, 59 и др.]. Вместе с тем, эта тема до настоящего времени остается предметом дискуссий. Существующая ситуация в отечественной психиатрии, когда ЭСТ применяется в ограниченном числе клиник, приводит к известной поляризации оценок места данного метода в системе биологической терапии. С одной стороны, имеющиеся предубеждения, чрезмерный консерватизм с отношением к ЭСТ как к терапии «отчаяния», «последнего шанса», сужают её показания до фебрильной шизофрении и кататонии. С другой стороны, существующий энтузиазм и неоправданный оптимизм с оценкой ЭСТ как терапии первой линии выбора при целом ряде психопатологических состояний. Несомненно, что публикации данных небольших пилотных исследований и даже отдельных клинических наблюдений не могут стать основанием для генерации новых показаний для ЭСТ.

В настоящее время ЭСТ используется только как метод для достижения быстрого облегчения тяжелых психопатологических симптомов после установления неэффективности адекватной психофармакотерапии либо в качестве метода первой линии выбора при ряде urgentных, угрожающих жизни состояний [59]. Основными клиническими показаниями являются три группы расстройств: тяжелая депрессия, кататония, затяжная тяжелая мания.

Вообще, депрессия является одним из первых и основных показаний для ЭСТ, а при тяжелых, угрожающих жизни клинических проявлениях она становится методом предпочтительного выбора [1, 14, 21, 30]. Основными маркерами «urgentности» являются: попытка суицида, стойкие суицидальные идеи или планирование суицида, а также угрожающее жизни соматическое состояние вследствие депрессии.

Кроме того, ЭСТ при депрессиях может назначаться в качестве первой линии выбора при наличии: ступора/сильной психомоторной заторможенности либо психотических симптомов. Дополнительными показаниями для ЭСТ в качестве первой

линии выбора является тяжелая депрессия в первом триместре беременности и периоде грудного кормления [14].

Другими показаниями для электросудорожной терапии при депрессиях является неэффективность/резистентность к предшествующему лечению антидепрессантами [1, 2, 7, 14, 21]. Обычно ЭСТ назначается третьим или даже четвертым курсом, но в ряде руководств указывается, что она может быть уже второй линией терапии. Ещё одним дискуссионным вопросом являются критерии эффективности тимоаналептической терапии, что в свою очередь определяет некоторые расхождения в показаниях для ЭСТ: от рефрактерности депрессии до отсутствия восстановления доболезненного уровня социального функционирования [14, 21]. Также, необходимо отметить, что к настоящему времени сохраняются осторожные оценки возможности назначения ЭСТ в качестве профилактической терапии при рекуррентной депрессии [14, 59].

Маниакальные состояния реже являются показанием к ЭСТ. Для достижения эффекта требуются более длительные курсы с большим числом сеансов. Основной мишенью при маниях является резистентность к фармакотерапии, а также угрожающее жизни физическое состояние больного [7, 8, 21].

Предполагавшаяся изначально эффективность ЭСТ при шизофрении не нашла подтверждения в исследованиях, где она применялась в качестве монотерапии. Эффект ЭСТ при шизофрении характеризуется нестойкостью («эффект 6 недель»), может проявляться как у первичных, так и у хронических больных и, в целом, клинически трудно прогнозируем [21, 39]. Последние годы отмечены появлением ряда исследований, посвященных применению данного метода в комбинации с антипсихотиками при резистентной шизофрении. В целом, полученные данные можно расценить как неоднозначные и нуждающиеся в дальнейшем изучении. Интересно, что в двух систематических обзорах, анализирующих применение ЭСТ при шизофрении и опубликованных практически одновременно, получены принципиально различающиеся данные [54, 59]. Однако представляется важным, что в ряде работ последовательно показана эффективность ЭСТ при так называемой ультрарезистентной шизофрении, когда она присоединялась к неэффективному ранее лечению клозапином. В исследовании, проводившемся в нашей клинике, ЭСТ применялась в комбинации с клозапином и оланзапином в сравнении с монотерапией данными препаратами у больных резистентной шизофренией [10]. Полученные результаты показали, что при присоединении ЭСТ: число респондеров оставалось примерно одинаковым. Основные различия касались скорости и глубины эффекта, который был выше при комбинированной терапии. Кроме того, ЭСТ обнаружило отчетливое действие на негативную симптоматику.

Заключая короткий обзор применения ЭСТ при шизофрении, необходимо отметить, что эта область в настоящее время является объектом интенсивных исследований и обсуждений. На сегодняшний день взгляды на место ЭСТ в лечении шизофрении в различных руководствах и стандартах терапии существенно разнятся от «отсутствия доказательной базы для применения при шизофрении в целом...» до рассмотрения её как 4-го шага в алгоритме лечения шизофрении (после терапии клозапином).

Наконец, последнее основное показание для ЭСТ – кататонические симптомы. Здесь назначение ЭСТ должно следовать после установления неэффективности применения бензодиазепинов в качестве второй линии выбора.

В целом, вопрос выбора данного метода терапии основывается на тщательно проведенном анализе у конкретного пациента предполагаемого соотношения рисков и пользы от проведения ЭСТ [21]. В первую очередь, это следующие параметры оценки: риски анестезии, текущего соматического состояния, предполагаемых побочных эффектов, прежде всего со стороны когнитивной сферы и, наконец, риски, связанные с отказом от применения данного метода лечения.

Выбору дозы и другим физическим параметрам электрического тока для проведения ЭСТ в последнее время уделяется приоритетное внимание в исследованиях и, как следствие, в стандартах терапии [9, 14, 21, 54]. Оптимальной задачей является стимуляция в параметрах «терапевтического окна», в диапазоне, обеспечивающем оптимальное соотношение эффективности/безопасности. Соответственно эти требования относятся как к аппаратам для проведения ЭСТ, так и к технике процедур. Известные разочарования от применения ЭСТ в 40–50-х годах прошлого века связаны с тяжелыми когнитивными нарушениями после процедур. Понятно, что тяжелые мнестические расстройства связаны с использованием широких синусоидальных и даже непрерывных электрических токов на первых аппаратах ЭСТ. Достаточно безопасными и наиболее широко используемыми в настоящее время являются короткоимпульсные (1,5 мсек) прямоугольные токи. Последние аппараты ЭСТ способны продуцировать ультракороткие (0,3 мсек) токи, обеспечивающие более быструю деполяризацию нейрона. При проведении ЭСТ ультракороткими токами судорожный порог снижается в 3–4 раза [13, 54]. Большая индивидуальная вариабельность в уровне судорожного порога, определяемая как демографическими показателями (возраст и пол), так и влиянием проводимой психофармакотерапии, является требованием к возможности продуцирования тока в большом диапазоне по силе (от 25–50 до 1 000 мКл).

Понятие электрической дозы согласуется с представлением об ЭСТ как о высокопотентном методе стимуляции мозга в рамках биологической тера-

пии в психиатрии. Проблема дозирования электрических импульсов тесно связана с латерализацией стимуляции, то есть с методикой ЭСТ. Общеизвестны две разновидности ЭСТ: уни- и билатеральная методики. Оценки каждой из них за 50 лет претерпели существенную динамику, причем за это время клинические предпочтения менялись дважды. К настоящему времени вопрос о преимуществе каждой из них при отдельных психопатологических состояниях остается неоднозначным. Унилатеральная ЭСТ разрабатывалась как существенно более безопасный метод стимуляции с сопоставимой высокой эффективностью. Последующие сравнительные исследования, а также накопленный клинический опыт показали преимущество билатеральной ЭСТ при психозах и особенно при наличии кататонии при сопоставимой их эффективности при депрессиях. Кроме того, при применении унилатеральной ЭСТ существенно реже наблюдается критический «обрыв» симптоматики уже после первых 1–2-х процедур, и требуется большое количество сеансов для достижения курсового эффекта. Как известно, этот факт немаловажен при терапии ургентных, угрожающих жизни состояний. Технический прогресс, появление новых аппаратов ЭСТ на определенное время нивелировал преимущества унилатеральной методики как более безопасной в отношении когнитивных функций и существенно лучше субъективно воспринимаемой больными. Также была разработана модифицированная билатеральная методика, при которой электроды накладываются не битемпорально, а бифронтально. Согласно первым исследованиям, бифронтальная ЭСТ при сопоставимой эффективности в меньшей степени вызывала когнитивные нарушения. Вместе с тем, в проведенном относительно недавно мета-анализе по сравнительной эффективности и безопасности обеих методик билатеральной ЭСТ не было выявлено достоверных различий [54]. Авторы, однако, указывают на малые исследуемые группы и связанную с этим доказательную уязвимость.

Как было уже отмечено выше, введение понятия дозы ЭСТ и её градация явились крайне важным достижением, позволяющим оптимизировать терапевтические подходы. В настоящее время выделяют низкие дозы (до 1,5–2 судорожных порогов – СП), средние (2,5 СП) и высокие (шестикратно превышающие СП). Кроме того, в отдельных случаях применяются очень высокие дозы ЭСТ, соответствующие 8–12 СП. Высокие и очень высокие дозы ЭСТ применяются только при унилатеральной методике. Объяснение этому – существенный прирост эффективности при повышении электрической дозы от 3 СП до 6 СП. Причем данная закономерность не наблюдается при билатеральной ЭСТ, где повышение дозы свыше 1,5–2,5 СП не приводит к приросту респондеров. Исследование по соотношению применяющихся за определенный период методик, прово-

дившееся в 90-е годы, выявило, что билатеральная ЭСТ выбиралась врачами более чем в 10 раз чаще [21]. Последние годы наблюдается стремительная переориентация предпочтений психиатров; она связана с внедрением унилатеральной ЭСТ в высоких дозах. Первые два сравнительных контролируемых исследования би- (2,5 и 1,5 СП) и унилатеральной (6 СП) методик показали их, по крайней мере, сопоставимую эффективность при депрессиях (при небольшом преимуществе унилатеральной) [54]. В недавней аналогичной работе методики сравнивались в двух группах: при терапевтически резистентных депрессиях и шизофрении. Эффективность унилатеральной ЭСТ была выше при депрессиях и сопоставима у больных шизофренией при лучшей в обеих группах переносимости. Когнитивные нарушения, развивающиеся в процессе проведения ЭСТ, после введения в технику её применения обязательной анестезии, являются, по сути, основным нежелательным явлением. Вместе с тем, известны данные об определенном нейропротективном действии ЭСТ, проявляющемся в росте новых дендритов, глии, количественном увеличении уровня других нейропротективных факторов. Кроме того, сообщается о положительном воздействии на когнитивные функции при применении подпороговой стимуляции [54]. Исследование, проводившееся в нашей клинике, также выявило разнонаправленное влияние ЭСТ на когнитивные функции: при общей тенденции к временному нарушению внимания, зрительной и вторичной вербальной памяти у части пациентов наблюдалось улучшение этих показателей [3, 12]. Анализ полученных данных не позволил выявить, с чем связан этот положительный эффект у части больных: действием ЭСТ или за счёт редукции депрессии.

Достаточно демонстративно зависимость побочных эффектов от методики, а также от дозы показана в ряде исследований. В первую очередь, это высокий уровень ретро-, антероградной амнезии и, в целом, когнитивных нарушений при применении билатеральной ЭСТ, особенно в высоких дозах [54]. Ещё в одном исследовании оценивалась длительность постприступной дезориентации, по мнению авторов, являющейся возможным предиктором когнитивных побочных эффектов (30). При применении унилатеральной ЭСТ в низкой дозе она составила 20 минут, а в высокой – 30 мин. Тогда как при билатеральной ЭСТ в низких дозах дезориентация длилась не менее 45 минут [54]. Более высокий уровень когнитивных расстройств при назначении билатеральной ЭСТ в низких дозах в сравнении с высокими дозами унилатеральной ЭСТ показан и в последних исследованиях [13, 54].

Таким образом, современные подходы к применению электросудорожной терапии рассматривают унилатеральную методику в высоких дозах как наиболее оптимальную для клинического применения

с рациональным балансом эффективности и безопасности. Билатеральной ЭСТ отводится роль методики выбора при угрожающих жизни психопатологических состояниях. Следует отметить большой интерес к применению ультракороткой стимуляции при ЭСТ. В недавних исследованиях показана высокая безопасность и превосходящая эффективность унилатеральной ультракороткой ЭСТ в высоких дозах в сравнении с билатеральной ЭСТ [54]. При этом указывается на крайне низкий уровень когнитивных нарушений, особенно у нерезистентных депрессивных больных. Также перспективным может стать применение методики ЭСТ с ультракороткими импульсами и более низкими частотами стимуляции, близкими к биологическому ритму мозга [21, 54]. В этом случае можно ожидать новые клинические эффекты и соответственно возможные новые показания к её применению.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — метод воздействия на головной мозг магнитными импульсами различной частоты. Магнитные импульсы в тканях мозга образуют локальные электрические токи индуктивности, которые в свою очередь вызывают деполяризацию нейронов. Высокая способность магнитного поля проникать через кожные покровы и костную ткань по сравнению с электрическим током позволяет более точно дозировать интенсивность. Другим преимуществом методики является относительно узкая направленность воздействия, обеспечивающая стимуляцию локальных структур мозга. Фокальная стимуляция достигается при использовании катушки индуктивности специальной конфигурации (по форме цифры «8») [46]. Для более точного наведения ТМС, в том числе в соответствии с результатами ЭЭГ, МРТ, ПЭТ или МЭЭГ используется нейронавигация, совместимая с магнитным стимулятором. В последние годы проведено несколько исследований с использованием катушек, обеспечивающих воздействие на глубокие структуры мозга (“teta-burst TMS”) [30]. Кроме того, аппараты ТМС используются для проведения магнитосудорожной терапии (МСТ) [19]. В этом случае применяются магнитные импульсы большей частоты и интенсивности. В двух небольших сравнительных исследованиях не было выявлено определенных различий в клиническом действии МСТ и ЭСТ при существенно лучшем профиле безопасности магнитосудорожной терапии [30].

Наконец, ТМС является известным диагностическим и исследовательским инструментом. В первую очередь, она применяется с целью определения проводимости двигательных путей, а также в исследованиях по изучению функционирования мозга при совмещении ТМС с ПЭТ и функциональной МРТ.

Существуют две принципиально различные методики магнитной стимуляции: циклическая (цТМС) и низкочастотная или пульсовая ТМС. С помощью циклической методики стимуляция осуществляет-

ся циклами или трейнами, частотой 5–20 Гц, тогда как низкочастотная ТМС проводится при частоте в 1 Гц. Предполагается, что цТМС обладает локальным стимулирующим действием на нейрональную активность, тогда как низкочастотная ТМС, подавляя ипсилатеральную нейрональную активность, стимулирует контралатеральную. Эти гипотетические механизмы, обусловленные различными методиками магнитной стимуляции, определяют выбор латерализации воздействия импульсного магнитного поля. При цТМС стимуляцию проводят на проекцию левой префронтальной коры, а низкочастотная ТМС осуществляется на проекцию правой префронтальной коры [24, 28, 31]. Сравнительный анализ двух методик ТМС свидетельствует о более мощном антидепрессивном эффекте циклической стимуляции, тогда как при низкочастотной ТМС отчетливо выражено противотревожное действие [3, 4]. Интересно, что при применении ТМС с высокой частотой (свыше 20 Гц) может наблюдаться временная блокировка функционирования отдела мозга (например, блок центра речи) [49].

За прошедшие 15 лет было проведено внушительное количество исследований по применению ТМС при различных психических и неврологических заболеваниях. При этом большинство из них были сделаны на небольших группах пациентов на одной клинической базе. Основной мишенью для применения ТМС являются депрессии. В первых работах была отработана методика: интенсивность, частоты стимуляции, длительность курса и область воздействия [22, 23, 32, 36]. Интересно, что методические принципы проведения ТМС до последнего времени существенно не изменились, за исключением тенденции к повышению интенсивности стимуляции. К настоящему времени проведено около 30 рандомизированных контролируемых исследований ТМС при депрессиях и 6 мета-анализов этих исследований [29, 33, 38, 45 и др.]. В 5 из 6 мета-анализов подтвержден антидепрессивный эффект ТМС и достоверное преимущество над плацебо. К предикторам эффективности относят молодой возраст и отсутствие психотических симптомов. В одном мета-анализе, проведенном по строгим Кохрейновским критериям, выявлено, что эффект ТМС не является клинически существенным [44]. В двух впервые проведенных мультицентровых исследованиях в США и Германии также получены противоречивые результаты. В американском исследовании (300 больных резистентной рекуррентной депрессией без антидепрессивной терапии) подтвержден антидепрессивный эффект ТМС с достоверными отличиями от плацебо [20]. Немецкое исследование не выявило различий между активной терапией и плацебо-ТМС [56]. Необходимо отметить, что основную часть когорты составили пациенты с депрессией умеренной тяжести. Кроме того, в исследовании впервые применялся но-

вый способ плацебо-ТМС, так называемое «активное псевдо-ТМС». В последующей дискуссии отмечалось, что возможно «активное псевдо-ТМС» также способно вызывать биологический эффект. Таким образом, результаты применения ТМС при депрессиях не столь однозначны, и методика нуждается в совершенствовании. Ещё один консенсус касается «когнитивной» безопасности ТМС, которая существенно превосходит ЭСТ, и не зависит от длительности курса магнитной стимуляции [15]. Более того, накапливаются данные об улучшении ряда когнитивных показателей после курса ТМС [12, 16 и др.]. В качестве других потенциальных терапевтических мишеней ТМС можно отметить её применение при ОКР, ПТСР и других тревожных расстройствах, а также при неврологической патологии (эпилепсия, хронический болевой синдром, вестибулопатия). Пожалуй, наиболее интересным является применение ТМС у пациентов шизофренией. В частности, при терапии вербального галлюциноза применяется низкочастотная ТМС на проекцию речевого центра [31]. К настоящему времени проведено несколько контролируемых исследований с общим количеством пациентов более 200. В опубликованном мета-анализе показана достоверная эффективность ТМС при резистентном к фармакотерапии вербальном галлюцинозе [30]. К сожалению, ТМС не эффективна в отношении других психотических симптомов. В наших исследованиях у стабильных больных шизофренией показан эффект ТМС на негативную симптоматику и депрессию, а также на отдельные показатели когнитивного дефицита [6].

Вагусная стимуляция (ВС) является методикой циклической прерывистой стимуляции блуждающего нерва низким электрическим током. Предполагают, что блуждающий нерв является модулятором мозговой активности, регулирующим в наибольшей степени ретикулярную формацию, передние ганглии, а также ядро одиночного пути (nucl. solitarius) и двойное ядро (nucl. ambiguus) [25]. Вагусная стимуляция проводится через 2 электрода, имплантированных в шейной области слева локально с расположением пучка блуждающего нерва. Управление генератором осуществляется с помощью портативного компьютера, который может изменять режим терапии, а также временно прекращать стимуляцию, в том числе самим пациентом [37, 51]. ВС изначально применялась для терапии резистентной эпилепсии, при этом у части пациентов отмечалось постепенное существенное улучшение настроения и уменьшение тревоги [17]. Первые 2 открытых исследования на 59 и 74 пациентах, проводившиеся в США и Европе, показали сопоставимые и достаточно убедительные результаты [43, 47, 57]. Число респондеров к 10-й неделе терапии у резистентных депрессивных больных достигало 30% и продолжало постепенно нарастать к 12-му месяцу те-

рапии. Однако в двойном-слепом 10-недельном исследовании число респондеров не превысило 15% и не отличалось от группы плацебо [52]. Одно из последних длительных исследований ВС было открытым и выявило более высокую эффективность ВС в сравнении с «обычной» терапией у пациентов с резистентной депрессией (27% и 13%) [25]. Эти данные послужили основанием для одобрения FDA ВС для лечения «хронической депрессии» в качестве терапии 4-й линии. Следует отметить повторяющиеся данные о том, что эффективность ЭСТ в прошлом является предиктором эффекта ВС [18, 53]. Психиатрическое сообщество в последние годы занимает в оценке данного метода более осторожную позицию, обосновывая необходимость дополнительных исследований ввиду отсутствия доказательных данных [53].

Глубокая мозговая стимуляция (ГМС) является стереотаксической нейрохирургической методикой и представляет собой длительную (постоянную) высокочастотную электростимуляцию глубоких мозговых структур, в основном, субталамических ядер. Изначально она применялась для лечения тяжелых форм болезни Паркинсона. К настоящему времени в неврологии ГМС является эффективным и зарегистрированным методом лечения эссенциального тремора, дистонии и резистентной эпилепсии. МРТ и нейрофизиологическая навигация при имплантации электродов, а также применение индивидуальных параметров стимуляции повышают терапевтический эффект.

В психиатрии ГМС применяется, прежде всего, при терапии резистентного ОКР и резистентной депрессии. При ОКР электроды имплантируют уни-, реже билатерально в передние отделы внутренней капсулы. Целая серия публикаций клинических наблюдений по эффективному применению высокочастотной ГМС, преимущественно в США и Бельгии, при тяжелых, резистентных к фармакотерапии формах ОКР определила к настоящему времени её предварительную клиническую нишу [48 и др.]. Речь идет о хронических тяжелых компульсиях у взрослых, где ГМС может применяться в комбинации с фармакотерапией. Доказательность эффективности ГМС при ОКР опосредованно регламентируется этическими аспектами, ограничивая проведение контролируемых исследований.

Своеобразным толчком для исследований по применению ГМС при депрессиях послужили повторяющиеся случаи улучшения настроения у пациентов с ОКР после стимуляции, причем независимо от динамики обсессивно-компульсивной симптоматики. Соответственно изначально в первых работах электроды имплантировались также во внутреннюю капсулу. В исследовании на 15 пациентах, проведенном в Университете Брауна, у 40% больных к 6 месяцу стимуляции установилась ремиссия [27].

Следующей стратегией, реализованной в клинике Университета Торонто, стала стимуляция субкаллозального пространства, прилегающего к поясной извилине (cingulate girus). У 60% из 20 пациентов с резистентной рекуррентной депрессией был зарегистрирован клинический эффект, который сохранялся при катamnестической оценке через год [41, 42]. Отдаленный 3–6-летний катamnез показал, что достигнутый изначально терапевтический эффект по крайней мере сохраняется, а у части пациентов имеет тенденцию к усилению при хорошей переносимости процедуры [35]. Омрачает результаты лишь то, что 2 пациента из 20 в этот период погибли вследствие суицида. Следует отметить, что ГМС проводилась достаточно тяжелым пациентам в качестве терапии 4-й линии с неэффективностью предшествующих 3 курсов антидепрессантов, ЭСТ и психотерапии.

Приложение данных нейropsychологических и нейрофизиологических исследований послужило базисом для разработки третьей методики ГМС. Прямая стимуляция чечевичного ядра (nucleus accumbens) предположительно может влиять на проявления ангедонии при депрессии. В недавнем

открытом исследовании ГМС по данной методике действительно было зарегистрировано критическое исчезновение ангедонии уже в первые дни стимуляции и последующая за этим быстрая редукция депрессии у 50% больных [57].

Безусловно, данные по клиническому применению ГМС ограничены и не могут интерпретироваться как доказательные. В настоящее время проводятся длительные плацебо-контролируемые исследования, результаты которых должны прояснить перспективы применения данного метода в психиатрии.

Эффективность методов стимуляции головного мозга и вероятные механизмы терапевтического действия остаются до конца не исследованными, а сами методики и техника стимуляций продолжают оттачиваться и совершенствоваться. Достижения нейробиологии определяют развитие и совершенствование техник стимуляции мозга. Одновременно современные исследования по применению ЭСТ, ТМС, ГМС и вагусной стимуляции способствуют большему пониманию отдельных клинических феноменов и, в целом, природы некоторых психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: «Медицина», 1988. 528 с.
2. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Мошевитин С.Ю. и соавт. Применение ЭСТ в психиатрической практике. Методические рекомендации. М., 1989. 26 с.
3. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и ЭСТ при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 2. С. 73–80.
4. Капилетти С.Г., Мельникова Т.С., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Динамика вегетативной регуляции при транскраниальной магнитной стимуляции у больных депрессией // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. № 2. С. 72–75.
5. Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в терапии обсессивно-компульсивных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 1. С. 42–47.
6. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при депрессиях у больных шизофренией // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2009. № 4.
7. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство (диагностика и лечение). М.: Медпресс, 2008.
8. Мошевитин С.Ю. Роль электросудорожной терапии в лечении аффективных и аффективно-бредовых приступов эндогенных психозов: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1989. 300 с.
9. Нельсон А.И. ЭСТ в психиатрии, неврологии и наркологии. М., 2005. 365 с.
10. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Прогноз эффективности применения электросудорожной терапии у резистентных к фармакотерапии больных шизофренией и некоторые методические сложности использования шкалы PANSS // Обзорные психиатрии и медицинской психологии. 2009. № 4. С. 42–46.
11. Плотицер А.И. О применении электрошока для лечения психических заболеваний // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1952. Т. 52, Вып. 8. С. 71–73.
12. Пуговкина О.Д., Цукарзи Э.Э., Холмогорова А.Б., Мосолов С.Н. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. № 2. С. 47–52.
13. Цукарзи Э.Э. ЭСТ: рациональное применение в психиатрии // Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи. 2009. Т.1. С. 526–536.
14. Abrams R. Electroconvulsive Therapy. New York: Oxford University Press, 2002.
15. Avery D.H., Isenberg K.E., Sampson S.M. et al. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69, N 3. P. 441–451.
16. Belmaker B., Fitzgerald P., George M.S. et al. Managing the risks of repetitive transcranial stimulation // CNS Spectr. 2003. Vol. 8, N 7. P. 489.
17. Ben-Menachem E., Manon-Espaillet R., Ristanovic R. et al. Vagus Nerve Stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures // Epilepsia. 1994. Vol. 35. P. 616–626.
18. Bodenlos J.S., Kose S., Borckardt J.J. et al. Vagus Nerve Stimulation Acutely Alters Food Craving in Adults with depression // Appetite. 2007. Vol. 48, N 2. P. 145–153.
19. Burt T., Lisanby S.H., Sackeim H.A. Neuropsychiatric Applications of Transcranial Magnetic Stimulation // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002. Vol. 5, N 1. P. 73–103.
20. Di Lazzaro V., Ziemann U., Lemon R.N. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation Brain Stimulation // Basic, Translational and Clinical Research in Neuromodulation. 2008. Vol. 1, N 4. P. 345–362.
21. Fink M. Electroconvulsive Therapy: A Guide for Professionals and their Patients. New York: Oxford University Press, 2009.
22. George M.S., Wassermann E.M., Williams W.A. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression // Neuroreport. 1995. Vol. 6, N 14. P. 1853–1856.
23. George M.S., Wassermann E.M., Kimbrell T.A. et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial // Am. J. Psychiatry. 1997. Vol. 154, N 12. P. 1752–1756.
24. George M.S., Nahas Z., Lisanby S.H. et al. Transcranial magnetic stimulation // Neurosurg. Clin. N. Am. 2003. Vol. 14, N 2. P. 283–301.
25. George M.S., Rush A.J., Marangell L.B. et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 58, N 5. P. 364–373.
26. George M.S., Nahas Z., Borckardt J.J. et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Depression and other Neuropsychiatric Disorders // Exp. Rev. Neurotherapeut. 2007. Vol. 7, N 1. P. 63–74.
27. Greenberg B.D., Gabriels L.A., Malone D.A. et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience // Mol. Psychiatry. 2008.

28. Grisaru N., Yaroslavsky U., Abarbanel J. et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Depression and Schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1994. Vol. 4. P. 287–288.
29. Herrmann L.L., Ebmeier K.P. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review // *J. Clin. Psychiatr.* 2006. Vol. 67, N 12. P. 1870–1876.
30. Higgins E.S., George M.S. *Brain Stimulation Therapies for Clinicians.* Washington: American Psychiatric Press, 2008.
31. Hoffman R.E., Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders // *Am. J. Psychiatr.* 2002. Vol. 159, N 7. P. 1093–1102.
32. Hofflich G., Kasper S., Hufnagel A. et al. Application of transcranial magnetic stimulation in the treatment of drug-resistant major depression // *Hum. Psychopharmacol.* 1993. Vol. 8. P. 361–365.
33. Holtzheimer P.E., Russo J., Avery D. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression // *Psychopharmacol. Bull.* 2001. Vol. 35. P. 149–169.
34. Holtzheimer P., Avery D., Schlaepfer T.E. Antidepressant effects of repetitive transcranial stimulation // *Br. J. Psychiatry.* 2004. P. 541–542.
35. Kennedy S., Giacobbe P., Rizvi S. et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years // *Am. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 168. P. 502–510.
36. Kolbinger H.M., Hofflich G., Hufnagel A. et al. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the treatment of major depression – a pilot study // *Hum. Psychopharmacol.* 1995. Vol. 10. P. 305–310.
37. Koo B., Ham S.D., Sood S., Tarver B. Human Vagus Nerve Electrophysiology: A Guide to Vagus Nerve Stimulation Parameters // *J. Clin. Neurophysiol.* 2001. Vol. 18. P. 429–433.
38. Kozel F.A., George M.S. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression // *J. Psychiatr. Pract.* 2002. Vol. 8. P. 270–275.
39. Kosel M., Schlaepfer T.E. Brain stimulation // *Handbook of Bipolar Disorder – Diagnosis and Therapeutic Approaches* / S. Kasper, R. Hirschfeld (Eds.). New York: Marcel Dekker, Inc., 2005.
40. Levkovitz Y., Roth Y., Harel E.V. et al. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation // *Clin. Neurophysiol.* 2007. Vol. 118, N 12. P. 2730–2744.
41. Lozano A.M., Mayberg H.S., Giacobbe P. et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression // *Biol. Psychiatr.* 2008. Vol. 64, N 6. P. 461–467.
42. McNeely H.E., Mayberg H.S., Lozano A.M., Kennedy S.H. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2008. Vol. 196, N 5. P. 405–410.
43. Marangell L.B., Rush A.J., George M.S. et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes // *Biol. Psychiatr.* 2002. Vol. 51, N 4. P. 280–287.
44. Martin J.L.R., Barbanjo J., Schlaepfer T.E. et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression (Cochrane Review) // *The Cochrane Library.* Oxford: Update Software, 2002.
45. Mosimann U.P., Schmitt W., Kosel M. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Putative Treatment for Major Depression – A Sham Controlled Study in Relatively Older Patients // *Psychiatr. Res.* 2004. Vol. 126, N 2. P. 123–133.
46. Nahas Z., Teneback C.C., Kozel A. et al. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance // *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 2001. Vol. 13, N 4. P. 459–470.
47. Nahas Z., Marangell L.B., Husain M.M. et al. Two-Year Outcome of Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy for Major Depressive Episodes // *J. Clin. Psychiatr.* 2005. Vol. 66. P. 1097–1104.
48. Nuttin B., Cosyns P., Demeulemeester H. et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 1526.
49. Pascual-Leone A., Gates J.R., Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation // *Neurology.* 1991. Vol. 41. P. 697–702.
50. Roth Y., Zangen A., Voller B., Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation of Deep Brain Regions: evidence for efficacy of the H-coil // *Clin. Neurophysiol.* 2005. Vol. 116, N 4. P. 775–779.
51. Rush A.J., George M.S., Sackeim H.A. et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study // *Biol. Psychiatr.* 2000. Vol. 47, N 4. P. 276–286.
52. Rush A.J., Marangell L.B., Sackeim H.A. et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial // *Biol. Psychiatr.* 2005. Vol. 58, N 5. P. 347–354.
53. Sackeim H.A., Brannan S.K., Rush A.J. et al. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS) // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 10, N 6. P. 817–826.
54. Sackeim H.A., George M.S. Brain Stimulation – basic, translational and clinical research in neuromodulation: Why a new journal? *Brain Stimulation // Basic, Translational and Clinical Studies in Neuromodulation.* 2008. Vol. 1, N 1. P. 4–6.
55. Schlaepfer T.E., Kosel M. Transcranial Magnetic Stimulation in Depression // *Brain Stimulation in Psychiatric Treatment* / H.S. Lisanby (Ed.). Washington DC: American Psychiatric Press, 2004.
56. Schlaepfer T.E., Kosel M. Brain stimulation in Depression // *Mood Disorder Clinical Management and Research Issues* / E.Grietz, C.Faravelli, D.Nutt, J.Zohar (Eds.). London: John Wiley & Sons Ltd, 2005.
57. Schlaepfer T.E., Frick C., Zobel A. et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study // *Psychol. Med.* 2008. Vol. 38, N 5. P. 651–661.
58. Schlaepfer T.E., Cohen M.X., Frick C. et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression // *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 33, N 2. P. 368–377.
59. Task Force on Electroconvulsive Therapy. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2001.
60. Ziemann U., Paulus W., Nitsche M.A. et al. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation // Basic, Translational and Clinical Research in Neuromodulation.* 2008. Vol. 1, N 3. P. 164–182.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Э. Э. Цукарзи

Обзорная статья посвящена анализу применения нефармакогенных методов терапии в психиатрии, а именно, современных методов стимуляции мозга. Наибольшее внимание автором уделено современным принципам применения электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Представлены данные собственных

исследований по данной тематике. Кроме того, в статье проведен анализ работ по применению новых методов терапии: вагусной стимуляции и глубокой мозговой стимуляции.

Ключевые слова: электросудорожная терапия, транскраниальная стимуляция, вагусная стимуляция, глубокая мозговая стимуляция.

MODERN METHODS OF BRAIN STIMULATION: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES FOR USE

E. E. Tsukarzi

This is a review article that offers an analysis of non-pharmacological treatment possibilities in psychiatry, and specifically, the up-to-date methods of brain stimulation. The author pays special attention to current principles of using ECT and transcranial magnetic stimulation (TMS). The author also presents the data of his own research on this subject.

Besides, the article contains an analysis of publications concerning new treatment methods, such as the vagus nerve stimulation and deep brain stimulation.

Key words: electroconvulsive therapy, transcranial stimulation, vagus nerve stimulation, deep brain stimulation.

Цукарзи Эдуард Эдуардович – кандидат медицинских наук, зав. сектором нелекарственных методов лечения и интенсивной терапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России; e-mail: tsukarzi@gmail.com