

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л.Пиневиц



«25» апреля 2019 г.

Регистрационный № 015-0319

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ
ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ
(инструкция по применению)

Учреждение-разработчик: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

Авторы:

д.м.н. Докукина Т.В., д.м.н. Скугаревская М.М., к.м.н. Тукало М.И.,
к.м.н. Хвостова И.И., Королевич П.П., Будько Т.О., Минзер М.Ф.

Минск, 2019

Настоящая инструкция по применению (далее – инструкция) представляет метод лечения аффективных расстройств, резистентных к использованию лекарственных средств, а также состояний, нуждающихся в оказании экстренной помощи (тяжелый депрессивный эпизод со стойкими суицидальными тенденциями, отказом от пищи и воды), который может быть использован в комплексе оказания медицинских услуг. Метод основан на комбинированном применении электросудорожной терапии (ЭСТ) и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) целью возбуждения соответствующих нейронных структур для достижения лечебного эффекта.

Инструкция предназначена для врачей-психиатров-наркологов, врачей-физиотерапевтов, врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей функциональной диагностики.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

F31–39 Аффективные расстройства, резистентные к фармакотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания и патологические состояния:

- требующие наличия внутричерепных ферромагнитных имплантов, слуховых аппаратов и кохлеарных имплантов, имплантированных приборов для глубокой стимуляции мозга, имплантированных помп, насосов;
- наличие у пациента очаговых изменений головного мозга (новообразования, цереброваскулярные болезни в остром периоде, воспалительные болезни центральной нервной системы в острой фазе, крупные аневризмы головного мозга или подозрение на них).
- острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Для проведения ЭСТ требуется:

– аппарат ЭСТ с короткоимпульсной, прямоугольной формой сигнала, возможностью записи и компьютерного анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ);

– наркозно-дыхательный аппарат;

– монитор медицинский с возможностью регистрации физиологических параметров (электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, сатурации кислорода (SpO_2);

– лицевые маски разных размеров.

– кровать реанимационная многофункциональная.

Для оказания неотложной помощи при развитии осложнений необходимо иметь в наличии:

– вакуум-аспиратор;

– набор для интубации трахеи, включающий ларингоскоп с клинками разных размеров, эндотрахеальные трубки, ларингеальные маски, воздуховоды Гведела разных размеров, интубационный проводник, мешок Амбу для проведения искусственной вентиляции легких;

– дефибриллятор.

Для проведения рТМС требуется:

– стимулятор магнитный, оснащенный системой охлаждения, индуктор-восьмерка угловой;

– миограф, синхронизированный с магнитным стимулятором;

– беруши (ушные вкладыши) или наушники;

– кресло с подголовником (может быть использовано кресло для проведения нейрофизиологических исследований).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Верификация болезненного состояния (нозологическая диагностика) проводится в соответствии с унифицированными стандартными методами клинического, патопсихологического и параклинического исследований с постановкой диагноза по МКБ 10.

Показания к проведению комбинированной ЭСТ и рТМС определяются индивидуально для каждого пациента. Решение о назначении и прекращении курса рТМС принимает лечащий врач пациента совместно с врачами-специалистами, непосредственно проводящими процедуры ЭСТ и рТМС. Решение оформляется записью консилиума в медицинской карте пациента и заверяется подписями лечащего врача и врачей-специалистов, проводящих ЭСТ и рТМС.

Обследование перед курсом комбинированной ЭСТ и рТМС включает сбор анамнеза, оценку психического статуса, осмотр врача-анестезиолога, клинико-лабораторная диагностика, консультации врачей-специалистов (терапевт, невролог, хирург гинеколог у женщин, стоматолог). Лабораторные исследования включают определение уровня электролитов сыворотки (натрий, калий), печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) полный общий анализ крови. Пациенту проводится компьютерная ЭЭГ.

Перед проведением курса ЭСТ пациенту корректируется прием (в сторону снижения суточной дозы или прекращения приема) следующих лекарственных средств:

- антиконвульсанты, включая бензодиазепины, подавляют судорожный припадок, тем самым осложняют проведение курса ЭСТ;
- типичные антипсихотики по причине развития экстрапирамидных нарушений, повышают риск аспирации при проведении ЭСТ, особенно у пожилых пациентов;

- лекарственные средства на основе лития могут усиливать когнитивные побочные эффекты ЭСТ, поэтому желательна их полная отмена или снижение дозы на время курса ЭСТ;
- доза L-Допы обычно снижается вдвое во время курса ЭСТ, т.к. ЭСТ потенцирует действие этого лекарственного средства.

Описание метода

При комбинированном применении ЭСТ осуществляется по билатеральной методике (битемпорально) 2–3 раза в неделю, чередуя, через день, с процедурами рТМС: низкочастотной (0,9 Гц) – на проекцию правой дорсолатеральной префронтальной коры или высокочастотной (10 Гц) рТМС – левой дорсолатеральной префронтальной коры.

Электросудорожная терапия

Длительность курса и периодичность проведения процедур ЭСТ определяется лечащим врачом психиатром-наркологом совместно с врачом-специалистом, проводящим ЭСТ, и в среднем составляет 6–12 процедур 2–3 раза в неделю.

Подготовка пациента

Перед проведением процедуры ЭСТ пациент укладывается на реанимационную кровать с возможностью регулировки головного конца, креплениями для мягкой физической фиксации пациента. Фиксация проводится для безопасности как самого пациента, так и медперсонала, т.к. в ряде случаев после проведения электровоздействия при выходе из наркоза возможно развитие психомоторного и/или психоэмоционального возбуждения. Данные нарушения носят транзиторный характер и, как правило, купируются самостоятельно в течение 3–5 минут. В случае затяжного течения психомоторного и/или психоэмоционального возбуждения его купируют введением

бензодиазепинового транквилизатора (например, раствор диазепама 0,5% 4–6 мл внутримышечно) либо средств для наркоза (пропофола 1 мг/кг или тиопентала 4–5 мг/кг).

Мягкая физическая фиксация проводится специальными тканевыми лентами в четырех точках: ноги – на уровне голеностопных суставов, руки – на уровне запястий, за исключением конечности по которой отслеживается судорожная фаза. Указанная конечность фиксируется после электровоздействия и окончания видимых мышечных сокращений до состояния полного восстановления сознания и ориентировки пациента.

Наложение регистрирующих электродов

Качество судорожного приступа оценивается по данным ЭЭГ. Двухканальная регистрация ЭЭГ осуществляется монополярно с отдельными ушными электродами. ЭЭГ-электроды устанавливаются согласно международной схемы «10-20». Кожа в местах наложения электродов предварительно обрабатывается септоцидом. Электрод Fp1 накладывается по левой парасагиттальной линии на 1–2 см выше середины глаза. Референтный электрод PM1 (A1) устанавливается в проекции сосцевидного отростка слева. Электроды Fp2, PM2 (A2) налагаются симметрично справа. Заземляющий электрод (N) налагается на любой участок тела пациента (для удобства при проведении процедуры – на середину лобной области или на область плеча) (рисунок 1).

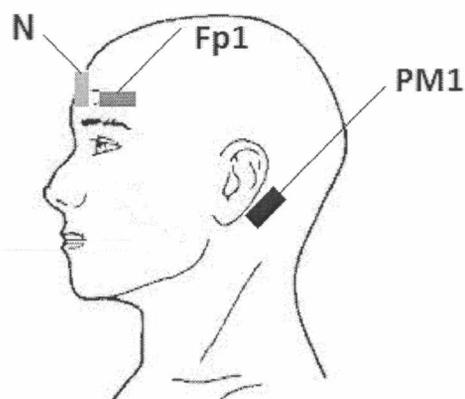


Рисунок 1 – Схема наложения электродов для двухканальной регистрации ЭЭГ монополярно:

Fp1 – левый лобный электрод, PM1 (A1) – электрод, расположенный на левом сосцевидном отростке, N – заземляющий электрод

Расположение электродов для регистрации ЭКГ, миографии при проведении ЭСТ представлено на рисунке 2.

Для регистрации ЭКГ электроды накладываются в точке V1, расположенной в 4 межреберье по правому краю грудины и в точке V4, расположенной в 5 межреберье по левой срединно-ключичной линии. При данном расположении электродов регистрируется ЭКГ во втором стандартном отведении, что позволяет оценить частоту сердечных сокращений и выявить развитие нарушений ритма и проводимости.

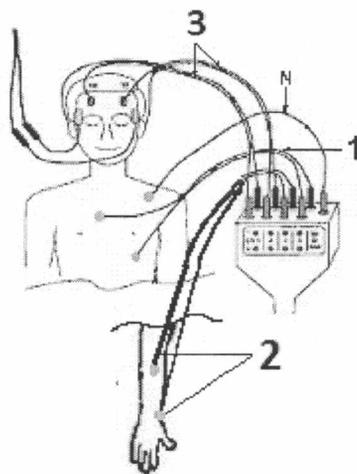


Рисунок 2 – Схема наложения электродов для регистрации электрокардиографии (1), электромиографии (2) и ЭЭГ (3), заземляющий электрод (N) при проведении ЭСТ

Электроды для регистрации электромиограммы (ЭМГ) накладываются на дистальные отделы конечности (рука или нога) в проекции крупных мышц таким образом, чтобы активный электрод располагался над брюшком мышцы, а референтный – над ее сухожилием. Данное наложение позволяет оценить длительность и интенсивность мышечных сокращений при судорожной фазе приступа.

Наложение электродов для подачи электростимуляции

Электроды для билатеральной стимуляции располагаются симметрично на плоских участках обеих височных областей позади лба (рисунок 3).

Непосредственно перед стимуляцией на поверхность многозарядных электродов наносится проводящий гель. Кожа в местах наложения электродов обезжиривается и протирается дистиллированной водой.

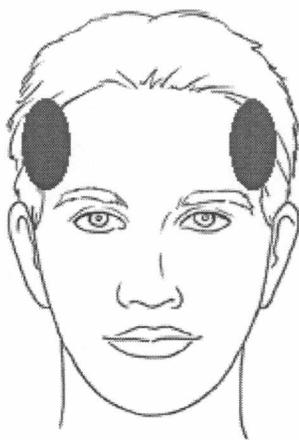


Рисунок 3 – Билатеральное (битемпоральное) расположение электродов при проведении электросудорожной терапии:

После наложения электродов для мониторинга ЭЭГ и электродов для электровоздействия проводится запись фоновой ЭЭГ и измерение импеданса. Для этого пациента просят закрыть глаза и расслабить мышцы тела. На аппарате нажимается и удерживается кнопка

«impedance test» до появления на экране значения импеданса. Значение импеданса выше 2000 Ом свидетельствует о неполном прилегании к коже электродов для стимуляции. В таком случае следует повторно проверить их наложение и повторно измерить импеданс. Одновременно после нажатия кнопки «impedance test» аппарат проводит запись фоновой ЭЭГ, в процессе записи на экране будет гореть надпись «baseline», после завершения измерения она сменится на «ready».

Выбор начальной дозы стимуляции и проведение процедуры

Для билатерального способа наложения процент энергии аппарата ЭСТ выставляется как половина возраста пациента. В таком случае заряд равен величине 2,5 мКл за год жизни пациента при силе тока 900 мА.

Процедура проводится натощак (должно пройти не менее 6 часов после приема пищи). С целью предотвращения помех при оказании неотложной помощи в случае развития осложнений не допускается наличие украшений, контактных линз, съемных протезов. Для обеспечения непрерывного венозного доступа устанавливается периферический внутривенный катетер для введения лекарственного средства для наркоза и миорелаксации. На теле пациента устанавливаются манжета для измерения артериального давления и датчик регистрации частоты сердечных сокращений и SpO₂.

Доза стимула на аппарате устанавливается вращением специального регулятора (в процентах, от 5 до 200 % при программе «2×dose»). Характеристики воздействия (длительность импульса, частота, общая продолжительность стимула) автоматически выбираются аппаратом, чтобы соответствовать дозе, заданной процентом энергии на мониторе.

Безопасность ЭСТ обеспечивается применением общей анестезии, непрерывной оксигенации при положительном давлении,

миорелаксации с мониторингом витальных функций и мышечных реакций пациента во время процедуры.

Для премедикации вводится атропин 0,4–0,6 мг внутривенно.

После подготовки электродов, измерения импеданса и записи фоновой ЭЭГ, врачом-анестезиологом проводится выполнение общей анестезии (пропофол 1 мг/кг или тиопентал 4–5 мг/кг внутривенно) с последующим введением миорелаксанта (сукцинилхолин 1–1,5 мг/кг внутривенно). Активная масочная гипервентиляция кислородом начинается после введения миорелаксанта, т.к. гипероксия и гипокапния способствуют синхронизации биоэлектрической активности и облегчают наступление приступа. Во время моторной фазы приступа искусственная вентиляция легких, как правило, не проводится, возобновляясь на непродолжительное время при снижении показателя SpO₂ ниже 95%. После прекращения моторной фазы и редукции пароксизмальной активности на ЭЭГ, вентиляционная поддержка без гипервентиляции продолжается с небольшими перерывами для определения факта возобновления спонтанного дыхания (обычно 3–4 минуты после стимуляции).

Конечности пациента должны быть обнажены чтобы отслеживать мышечные фасцикуляции, которые свидетельствуют об эффекте миорелаксанта. Фасцикуляции обычно начинаются вокруг глаз и спускаются ниже по телу. У некоторых пациентов фасцикуляций не наблюдается. В этом случае рекомендуется наблюдать за рефлексом Бабинского. При исчезновении рефлекса и снижении тонуса мышц в коленных суставах пациент готов к проведению стимуляции. Электростимуляция запускается нажатием кнопки «treat». Ее необходимо удерживать в течение всей стимуляции. В ходе электровоздействия не следует касаться пациента.

После подачи стимула аппарат автоматически проводит регистрацию ЭЭГ для оценки длительности и качества судорожного приступа. Пиковая амплитуда на ЭЭГ при эффективном приступе обычно достигается через 6–12 с после электровоздействия. ЭЭГ-признаком интенсивного качественного приступа является пароксизмальная активность (гиперсинхронные высокоамплитудные острые волны, спайки, комплексы «спайк-волна» и «острая-медленная волна»). Резкая редукция эпилептической активности с последующей десинхронизацией (уплощением) ЭЭГ в конце приступа также свидетельствует об эффективном приступе и коррелирует с достижением терапевтического эффекта ЭСТ. Это уплощение отражает подавление электрической активности и называется постприступным подавлением (рисунок 4).

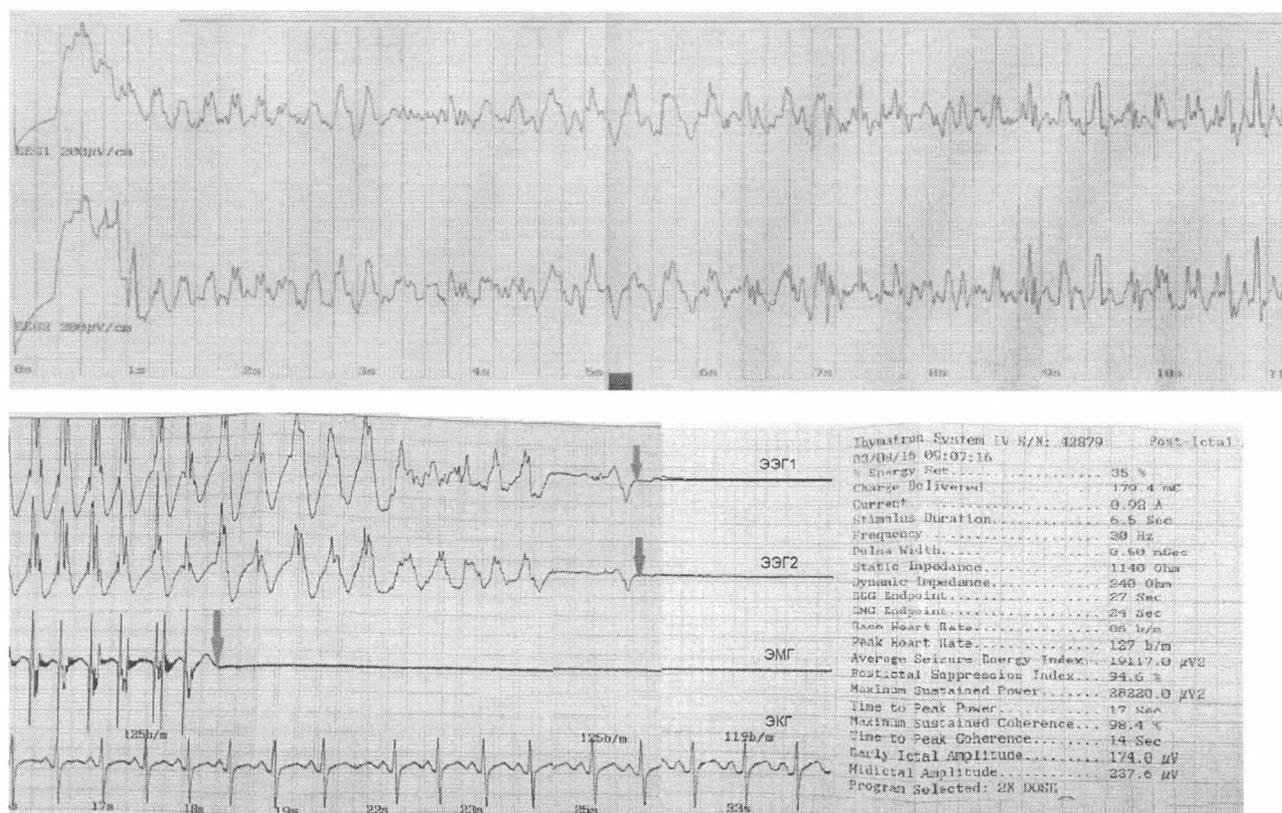


Рисунок 4 – Примеры записи двухканальной ЭЭГ при проведении ЭСТ и итогового отчета после окончания электровоздействия (стрелками отмечено окончание приступа по ЭЭГ и ЭМГ)

После нормализации ЭЭГ следует подождать около 5 с и нажать кнопку «print stop» – аппарат напечатает итоговый отчет, в котором отразит указанные выше показатели качества судорожного приступа.

Компьютерный анализатор аппарата автоматически оценивает ЭЭГ и после окончания процедуры выводит на печать отчет, содержащий сведения о длительности приступа и характеристики биоэлектрической активности головного мозга, графики ЭЭГ, иллюстрирующие течение приступа.

Длительность приступа по данным ЭЭГ мониторинга более 120 с требует купирования приступа путем внутривенного введения 0,5–0,7 мг/кг пропофола для его прекращения.

Данные отчета ЭСТ

1) индекс энергии приступа (Average Seizure Energy Index) — величина электрической энергии приступа. Значение ниже 2000 мкВ указывает на низкое качество приступа;

2) индекс постиктального подавления (Postictal Suppression Index) измеряется как соотношение средней постиктальной амплитуды ЭЭГ (измеренной в течение 3 с спустя 0,5 с после завершения приступа) и средней приступной ЭЭГ амплитуды (измеренной как средняя амплитуда за 3 с пиковых значений ЭЭГ во время приступа), выраженное в процентах. Приступ считается качественным при значении данного индекса выше 80 %. Этот индекс хорошо коррелирует с клинической эффективностью и отражает качество приступа;

3) индекс межполушарной когерентности (Maximum Sustained Coherence) вычисляется на основании сравнения судорожной активности в обоих полушариях и отражает степень синхронизации биоэлектрической активности мозга; чем он ближе к 100 %, тем более высокой считается степень генерализации приступа.

Отчет с указанными характеристиками появляется после нажатия кнопки «print stop» по завершении приступа.

Ритмическая ТМС

Определение индивидуального порога моторного ответа

Перед проведением рТМС определяют порог моторного ответа (ПМО), отражающий состояние возбудимости корковых мотонейронов. Определение ПМО позволяет установить необходимую индивидуальную интенсивность стимула во время проведения терапевтических процедур рТМС.

До начала проведения процедуры необходимо объяснить пациенту цель исследования, предупредить об эффектах воздействия магнитного поля (звуковой щелчок, возможное подергивание мышц лица, туловища, конечностей), проинструктировать о необходимости мышечного расслабления во время диагностики, попросить его вставить беруши. Процедура проводится в положении пациента сидя. Необходимо снять часы и убрать все имеющиеся магнитные носители (мобильный телефон, кредитная карточка и т. д.).

Регистрация вызванного моторного ответа (ВМО) осуществляется на миографе, синхронизированном с магнитным стимулятором. Электроды накладываются на область проекции короткой мышцы, отводящей большой палец кисти (*m. abductor policis brevis*) (рисунок 5).

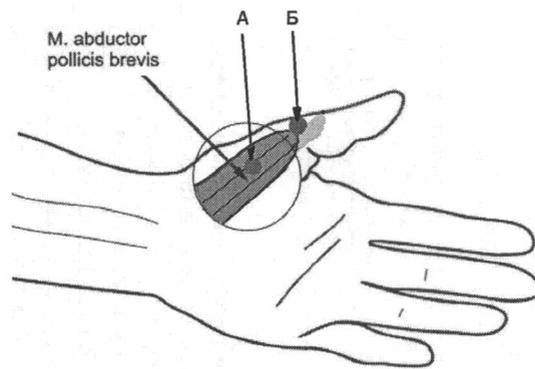


Рисунок 5 – Положение электродов при регистрации моторного ответа с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти:
 А – активный электрод, Б – референтный электрод

Для определения ПМО необходимо локализовать на скальпе точку проекции двигательной зоны коры головного мозга, отвечающую за сокращение *m. abductor pollicis brevis*. Данная область располагается на 5 см латеральнее от точки C_z по международной системе расположения ЭЭГ-электродов «10–20» (соответствует точке пересечения линии, соединяющей переносицу и большой затылочный бугор, и линии, соединяющей внутренние слуховые проходы).

С учетом перекреста кортикоспинальных путей на уровне пирамид продолговатого мозга при активации моторной зоны коры правого полушария сокращение мышцы-мишени наблюдается на левой руке, и наоборот: при активации левого полушария сокращается мышца-мишень на правой руке.

Магнитный стимулятор необходимо перевести в режим одиночной стимуляции. Определение ВМО начинается со стимула средней интенсивности (50–80% от максимально возможного выхода магнитного стимулятора).

Индуктор необходимо расположить над зоной проекции моторной коры под углом 45 градусов к горизонтальной плоскости, так, чтобы рукоятка была направлена назад и вниз (рисунок 6).

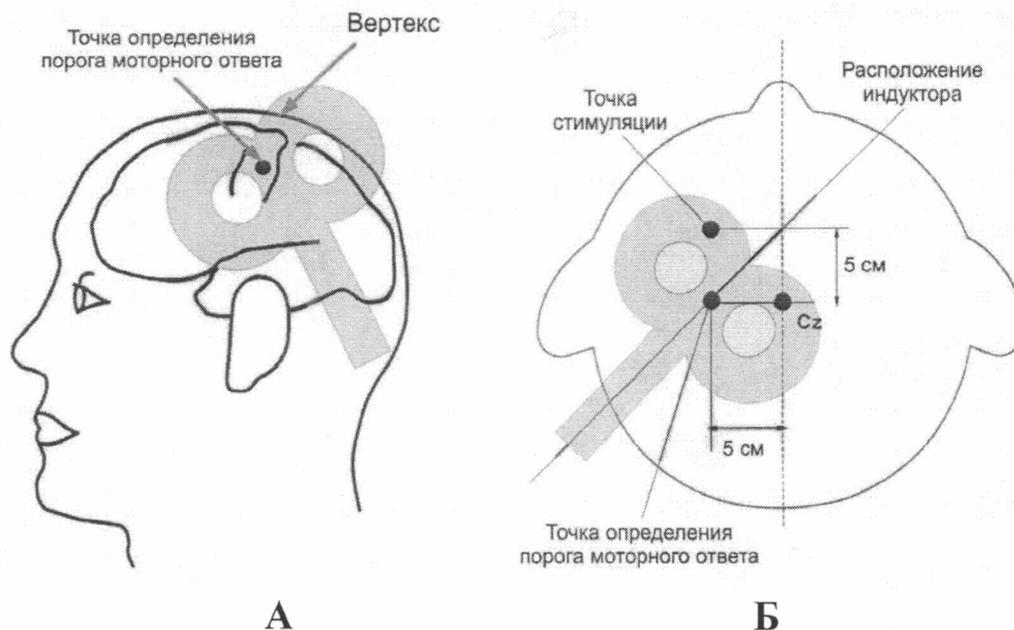


Рисунок 6 – Схема расположения индуктора при определении ПМО:
А – парасагиттальный вид, Б – аксиальный вид

Пациента при этом просят расслабить руку. Если при стимуляции нет видимого сокращения мышцы (движения большого пальца) и не регистрируется ВМО на экране миографа, требуется постепенно повышать интенсивность (с шагом в 5%) и перемещать индуктор в радиусе ± 2 см от исходной точки. Для регистрации качественного ВМО также необходимо делать 5–10-секундный интервал между стимулами.

Признаком того, что точка двигательной зоны коры головного мозга, отвечающая за сокращение *m. abductor policis brevis*, найдена верно, является отчетливо наблюдаемое сокращение мышцы (движение 1 пальца кисти) или регистрируемый при помощи миографа моторный ответ. Перемещая индуктор относительно основной проекционной точки, необходимо убедиться, что данная точка является тем местом, при стимуляции которого получается максимальный по амплитуде ответ.

Далее интенсивность стимуляции постепенно снижается (с шагом 5%) до тех пор, пока движение пальца не прекратится, после – увеличивается (с шагом 2%), пока движение пальца не возобновится или не зарегистрируется на экране миографа моторный ответ. Окончательно ПМО определяется уменьшением интенсивности стимуляции на 1%.

ПМО – это минимальная интенсивность подаваемого стимула (в процентах от максимально возможной интенсивности стимула, предусмотренной в приборе), при которой в 50% случаев регистрируется ВМО амплитудой не менее 50 мкВ. При этом интенсивность предъявляемых последовательных стимулов должна быть одинаковой.

После определения ПМО интенсивность лечебного стимула устанавливается в процентах по отношению к полученному порогу (обычно 80–120% от ПМО).

ПМО определяется обязательно перед каждой процедурой рТМС.

Выбор точки стимуляции и проведение процедуры рТМС

Для достижения лечебного эффекта при аффективных расстройствах объектом воздействия рТМС является дорсолатеральная префронтальная зона коры головного мозга (ДЛПК), расположенная на пересечении 9 и 46 полей Бродмана, в средней лобной извилине.

В клинической практике для определения точки стимуляции ДЛПК находят точку проекции моторной зоны коры, контролирующей *m. abductor policis brevis* (применяемую для определения ПМО). ДЛПК будет располагаться приблизительно на 5 см впереди от данной зоны в парасагиттальном срезе (рисунок 7).

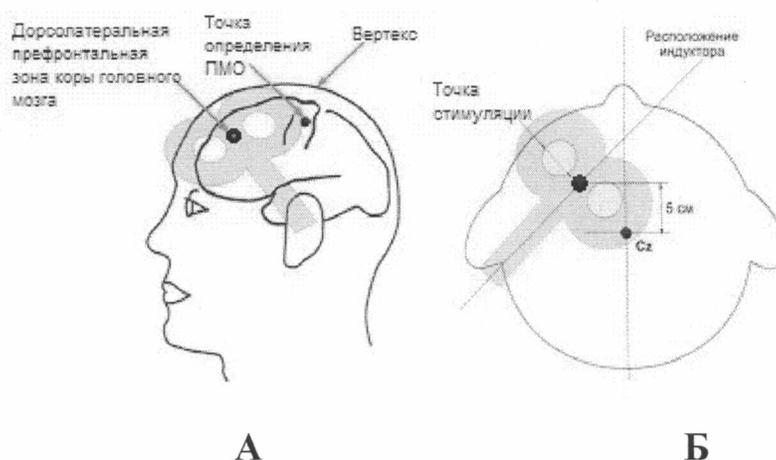


Рисунок 7 – Расположение индуктора над проекцией дорсолатеральной префронтальной зоны левого полушария:

А – парасагиттальный вид, Б – аксиальный вид

рТМС осуществляется контактно стабильно на проекцию ДЛПК в соответствии с выбранным протоколом лечения. Параметры рТМС устанавливаются на панели магнитного стимулятора. Применяются следующие комбинации параметров (таблица): низкочастотная (0,9 Гц) рТМС правой ДЛПК (протокол 1) и высокочастотная (10 Гц) рТМС левой ДЛПК (протокол 2). Низкочастотная рТМС правой ДЛПК показана при преобладании в клинической картине ажитации, тревоги, диссомнии, обсессивно-компульсивного или суицидального компонента, высокочастотная рТМС – при апатичной форме аффективных расстройств.

Таблица – Протоколы рТМС, используемые для лечения аффективных расстройств

Протокол	Частота, Гц	Интенсивность, % от ПМО	Длительность серии, с	Интервал между сериями, с	Длительность процедуры, минут	Число процедур
1	0,9	100–110	16,5	0-1	16,5–22,5	6–12
2	10	80–110	5	15	10–20	6–12

Курс лечения включает от 6 до 12 процедур рТМС, проводимых через день, чередуя с ЭСТ, с перерывами на выходные дни.

Контроль эффективности лечения осуществляется по динамике результатов клинического, нейропсихологического и нейрофизиологического исследования (снижение ПМО на 10 % и более по сравнению с исходными данными).

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. При проведении ЭСТ:

- постприступная гипертензия или тахикардия. Купируется внутривенной инъекцией бета-адреноблокатора сразу после окончания приступа;
- эффекты, обусловленные побочным действием миорелаксантов и средств для наркоза (кратковременные головные и мышечные боли, тошнота, спутанность сознания);
- преходящие когнитивные расстройства после окончания процедуры ЭСТ, самостоятельно регрессирующие в течение от получаса до суток, не требуют специфического лечения.

2. При проведении рТМС:

- в редких случаях во время процедуры рТМС могут наблюдаться подергивания мышц лица (со стороны стимуляции) и/или конечностей (с контралатеральной стороны), болевые ощущения стреляющего характера с иррадиацией ощущений в надбровную область или область внутреннего слухового прохода. Данные явления обусловлены вовлечением в процесс стимуляции двигательной зоны коры головного мозга или поверхностно расположенных веточек лицевого или тройничного нервов. В этих случаях рекомендуется остановить процедуру, изменить расположение индуктора над головой и/или

уменьшить интенсивность используемого стимула с учетом ПМО с последующим восстановлением интенсивности воздействия. При ощущении дискомфорта в мышцах шеи вследствие вынужденной позы пациента следует прервать процедуру и усадить его удобно.