

Малахов Володимир Олександрович¹ , Гапонов Петро Костянтинович² 
Malakhov V. Gaponov P.

ПЕРЕНОСИМИСТЬ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

TOLERANCE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN PATIENTS WITH
MULTIPLE SCLEROSIS

Анотація.

У наведеній статті було оцінено безпеку і можливість виникнення небажаних ефектів транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) під час та після сеансу у хворих на розсіяний склероз (РС). Фундаментальне обстеження 80 хворих на розсіяний склероз показало, що не дивлячись на можливі деякі небажані явища, транскраніальна магнітна стимуляція, як метод неінвазивної нейромодуляції, займає важливе місце в процесі немедикаментозної реабілітації хворих на РС. Безпека ТМС включає ретельний відбір пацієнтів з дотриманням критеріїв показань і протипоказань призначення процедури, згода пацієнта на проведення ТМС, вибір протоколу стимуляції з персоналізованим підбором параметрів, запобігання побічних явищ і моніторинг стану пацієнта в процесі проведення ТМС.

АКТУАЛЬНІСТЬ.

Розсіяний склероз (РС) – хронічне, аутоімунне демієлінізуюче, нейродегенеративне захворювання нервової системи, яке проявляється

¹ доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, УКРАЇНА

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, UKRAINE

² асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини, лікар-невролог відділення судинної патології головного мозку та реабілітації

Харківська медична академія післядипломної освіти, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» м. Харків, УКРАЇНА

Assistant of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine, neurologist of the Department of Vascular Pathology of the Brain and Rehabilitation

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" Kharkiv, UKRAINE



розсіяною органічною неврологічною симптоматикою, що має прогресивний перебіг і вражає осіб переважно молодого, працездатного віку. Розсіяний склероз є складним, гетерогенним захворюванням, пов'язаним з наростаючою інвалідизацією [1]. За даними ВООЗ, серед неврологічних захворювань розсіяний склероз є однією з основних причин стійкої інвалідизації осіб молодого віку. РС має великий спектр клінічних проявів. Незважаючи на наявність передових методів лікування, які модифікують хворобу, а також симптоматичних методів лікування, що можуть знижувати активність і прогресування захворювання, існує необхідність в комплексних реабілітаційних заходах для поліпшення якості життя [2]. В останні роки, крім удосконалення наявного в нейрореабілітації арсеналу методів (ЛФК, кінезіотерапія, фізіотерапія), з'являються нові методики, здатні поліпшити відновлення пацієнта. До останніх методів відноситься і транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС). Особливістю методу ТМС є його неінвазивність, безпека і легкість у використанні. Всі ці якості і можливість диференційованого застосування дозволяють використовувати ТМС в клініці відновного лікування і стати важливим компонентом активної медикаментозної і немедикаментозної реабілітації хворих РС [3]. В 2009 роках були опубліковані оновлені рекомендації по етичним нормам і безпеці застосування ТМС в клінічній практиці [4]. Безпека ТМС включає відбір пацієнтів з дотриманням критеріїв показань і протипоказань призначення процедури, згода пацієнта на проведення ТМС, вибір протоколу стимуляції з підбором параметрів, запобігання і лікування побічних ефектів і моніторинг стану пацієнта в процесі проведення ТМС [5]. Але навіть максимальне дотримання всіх міжнародних рекомендацій з безпеки ТМС і ретельний відбір пацієнтів не виключає ризик виникнення небажаних явищ.

МЕТА РОБОТИ.

Оцінити безпеку і можливість виникнення небажаних ефектів ТМС під час та після сеансу у хворих на РС.

ДИЗАЙН, КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Результати були отримані при обстеженні 80 хворих на розсіяний склероз (діагноз був встановлений за критеріями McDonald et al., 2017), яким було застосовано курс рТМС. В клінічній картині у хворих на РС переважали рухові та координаторні розлади, помірні когнітивні порушення, патологічна втома, депресивні розлади (в т.ч. спричинені прийомом препаратів ХМТ

інтерферонового ряду).

Всі пацієнти отримували препарати хворобомодифікуючої терапії, з урахуванням рекомендацій European MS Treatment Guidelines Released - препарати 1-ї (інтерферон бета 1- β , інтерферон бета 1- α , глатирамеру ацетат, теріфлуномід) або 2-ї ланки (мітоксантрон, окрелізумаб, алемтузумаб, кладрибін) в залежності від типів перебігу, у поєднанні з пульс терапією метилпреднізолоном у випадку загострення захворювання[6].

З метою неінвазивної нейромодуляції в процесі лікування та реабілітації була застосована рТМС. Курс лікування проводився на апараті MagVenture, MagPro X100 та 8-подібного індуктора (койла). Всі пацієнти були протестовані за допомогою опитувальника безпеки, та відібрані згідно показань та протипоказань проведення рТМС. В залежності від провідних клінічних проявів були застосовані різні протоколи проведення рТМС, які могли бути поєднані у одного хворого в процесі курсу неінвазивної нейромодуляції. Були обрані протоколи з високочастотною стимуляцією зон ДЛПФК та первинної моторної кори, зони M1 (D,S) з частотою 10Гц, амплітудою 90-100% від ВМВ, тривалістю 10 сеансів, від 1600 до 2000 стимулів за сесію.

Статистичну обробку даних виконано за допомогою ліцензійного офісного пакету Microsoft Excel 2013

Процедури цього дослідження відповідають етичним стандартам Гельсінкської декларації 1975 року, переглянутої в 2008 році і національному законодавству. Інформована згода на участь у дослідженні була обговорена і підписана усіма учасниками дослідження. Засідання комісії з питань етики і деонтології (протокол №7Б від 19.07.2019) ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.

В процесі відбору пацієнтів для проведення неінвазивної нейростимуляції необхідно враховувати фізичні особливості методу ТМС [7]. Тому, абсолютними протипоказаннями до застосування були наявність в тілі пацієнта струмопровідних або магнітних матеріалів (стоматологічні та кохлеарні імпланти, інсулінові помпи, кардіостимулятори, дефібрилятори, стимулятори блукаючого нерву, металевий шовний матеріал, пластини та інші). Наявність у хворого серцево-судинних, інфекційних або метаболічних захворювань головного мозку, алкогольної або хімічної залежності, наявність в анамнезі інсультів, оперативних втручань, травм, синкопальних



станів, прийом медичних препаратів, що знижують судомний поріг (наприклад: високі дози нейролептиків і трициклічних антидепресантів), вагітність, дитячий вік не є абсолютними протипоказаннями для проведення ТМС, але може значно підвищувати ризик виникнення небажаних явищ (НЯ) [8,9]. Для мінімізації таких ефектів всім пацієнтам, яких було обрано до дослідження, було запропоновано заповнити опитувальник з урахуванням всіх цих питань адаптований нами з рекомендацій по етичним нормам і безпеці застосування ТМС в клінічній практиці [4,5]. Крім загальноприйнятих питань нами було внесено питання наявності домінування правої чи лівої руки (правша чи лівша). Це пов'язано з результатами дослідження «Підхід до мотивації в корі головного мозку людини» опублікованими в *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Згідно нової теорії, названої «гіпотезою меча і щита», то, як ми виконуємо дії руками, визначає, як емоції організовані в нашому мозку. Робота має значення для сучасного лікування тривоги і депресії. Методика, яка була використана в дослідженні включала м'яку електричну або магнітну стимуляцію лівої півкулі мозку, щоб стимулювати емоції, Правші, яким впливали на ліву півкулю, відчували сильний підйом позитивних емоцій. Так само як і лівші, яким стимулювали праву півкулю. Але коли у лівшів впливали на ліву півкулю, а у правшів на праву, то в деяких випадках не відбувалося ніяких змін в переживанні емоцій, а в інших випадках спостерігався зворотний ефект: людина відчувала менше емоцій [10]. Тому лікування з використанням стандартних підходів може бути небезпечним для пацієнтів-лівшів. В нашому дослідженні при заповненні анкети-опитувальника був виявлений лише один пацієнт лівша, що потребувало корекції протоколу з урахуванням зміни домінантної півкулі.

В останні роки все ширше застосовується метод ТМС і тому все більше уваги приділяється можливості виникнення побічних ефектів при проведенні цієї процедури. В літературі наводяться дані зустрічаємості НЯ: пароксизмальних станів, головного болю, болю в шиї, зміни слуху, дискомфорт в зоні стимуляції, минулих когнітивних розладів, тривоги та ін. Всі автори сходяться на думці, що частота виникнення НЯ в більшості випадків залежить від ретельності відбору пацієнтів, характеристик лікувальних протоколів, динамічного спостереження за пацієнтом під час сеансу і в першу добу [11].

Під час проведення нами у хворих з РС курсів рТМС не спостерігались описані в роботах інших дослідників такі НЯ як епілептичні приступи, синкопи, гіпоманіакальні стани. Але у 28 хворих (35%), впродовж сеансу чи

доби після сеансу, а у деяких випадках і пізніше нами були відмічені інші НЯ. В залежності від зони стимуляції частота їх зустрічаємості була різною (Табл.1).

Таблиця 1

Небажані явища рТМС в залежності від зони стимуляції (n=80)

Небажаний ефект	Високочастотна рТМС первинної моторної кори домінантної півкулі (зона М1)	Високочастотна рТМС ДЛПФК домінантної півкулі
Епілептичні приступи	Не спостерігалось	Не спостерігалось
Синкопе	Не спостерігалось	Не спостерігалось
Розвиток гіпоманіакального стану	Не спостерігалось	Не спостерігалось
Транзиторна зміна слуху	2 (2.5%)	1 (1.25%)
Транзиторна зміна когнітивних функцій	Не спостерігалось	1 (1.25%)
Головний біль, біль в шиї,	15 (18.75%)	18 (22.5%)
Дискомфорт в зоні стимуляції	8 (10%)	4 (5%)
Епізодична пароксизмальна тривожність	1 (1.25%), не пов'язано з ефектами стимуляції	Не спостерігалось
Підвищення артеріального тиску	Не спостерігалось	1 (1.25%), ймовірно психогенного генезу
Стріляючі болі в скроневу зону на боці стимуляції	Не спостерігалось	2 (2,5%)

При застосуванні високочастотної рТМС первинної моторної кори НЯ спостерігались в 32,5% випадків у вигляді дискомфорту в зоні проведення процедури, головного білю, зміни/зниження слуху, болі в шиї, епізодичної пароксизмальної тривожності. Частіше за все виникали головний біль та біль в шиї (18,75% випадків), дискомфорт в зоні стимуляції (10%). У меншій кількості випадків спостерігались транзиторна зміна слуху (2.5%), епізодична пароксизмальна тривожність (1.25%), яка, ймовірно, не пов'язана з ефектами стимуляції.

При застосуванні високочастотної рТМС ДЛПФК НЯ спостерігались в 33,75% випадків у вигляді дискомфорту в зоні проведення процедури, головного болю, зміни /зниження слуху, транзиторної зміни когнітивної функції, болі в шиї, підвищення артеріального тиску, стріляючих болей в скроневу зону на боці стимуляції. Частіше за все виникали головний біль та біль в шиї (22,5% випадків), можливо, частково за рахунок незручної напруженої пози, дискомфорт в зоні стимуляції (5%). У меншій кількості випадків спостерігались транзиторна зміна слуху (1.25%), транзиторна зміна

когнітивних функцій (1,25%), підвищення артеріального тиску (1,25%), стріляючі болі в скроневу зону (2,5%).

В залежності від переважання неврологічної симптоматики хворим застосовувались протоколи як мотроної кори так і ДЛПФК

У частини пацієнтів спостерігалось поєднання кількох НЯ: дискомфорт в зоні стимуляції, стріляючі болі в скроневу зону обличчя на боці стимуляції; епізодична пароксизмальна тривожність, підвищення артеріального тиску; головний біль, транзиторне порушення слуху, дискомфорт в зоні стимуляції, стріляючі болі в скроневу зону обличчя на боці стимуляції, головний біль чи біль в шийному відділі хребта. Найчастіше поєднання НЯ: дискомфорт в зоні стимуляції, головний біль чи біль в шийному відділі хребта. НЯ спостерігались переважно на перших сеансах проведення рТМС, особливо поєднання декілька НЯ. Їх кількість та інтенсивність зменшувалась протягом часу проведення курсу ТМС аж до повного припинення.

При появі НЯ у вигляді неприємних відчуттів в зоні стимуляції чи болю ми зупиняли стимуляцію, а в деяких зменшували інтенсивність стимула до припинення цих відчуттів. Для зменшення можливих порушень слуху при проведенні сеансу рТМС пацієнту запропоновували застосовувати беруші.

За нашими спостереженнями НЯ спостерігались не тільки під час проведення ТМС, деякі з них продовжували спостерігатись протягом доби після сеансу і більше (Табл.2).

Таблиця 2

Тривалість небажаного явища під час або після сеансу рТМС (n=80)

Небажаний ефект	Проходило під час сеансу	Спостерігалось в перші 24 години після сеансу	Більше ніж через 24 години
Транзиторна зміна слуху	3 (100%)	-	-
Транзиторна зміна когнітивних функцій	1 (100%)	-	-
Головний біль, біль в шиї,	24 (72.73%)	8 (24.24%)	1 (3.03)%
Дискомфорт в області стимуляції	12 (100%)	-	-
Епізодична пароксизмальна тривожність	1 (100%), не пов`язано з ефектами стимуляції	-	-
Підвищення артеріального тиску	-	1 (100%)	-
Стріляючі болі в скроневу зону на боці стимуляції	2 (100%)	-	-

Так, головний біль чи біль у шийному відділі зберігались протягом доби в 24,24% від загальної кількості випадків головного болю, а в деяких випадках (3,03%) і більше ніж добу. Гендерний наліз отриманих даних показав, що більшість випадків головного болю і болю в шийному відділі були зафіксовані у жінок.

ВИСНОВКИ.

ТМС, як метод неінвазивної нейромодуляції, займає важливе місце в процесі немедикаментозної реабілітації хворих на РС. Безпека ТМС включає ретельний відбір пацієнтів з дотриманням критеріїв показань і протипоказань призначення процедури, згода пацієнта на проведення ТМС, вибір протоколу стимуляції з персоніфікованим підбором параметрів, запобігання побічних явищ і моніторинг стану пацієнта в процесі проведення ТМС.

REFERENCES:

- [1] Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391 (10130), 1622–1636. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30481-1](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30481-1).
- [2] Hauser, S. L., Cree, B. A. C. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine*, 133 (12), 1380–1390.e2. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>.
- [3] Leocani, L., Chieffo, R., Gentile, A., Centonze, D. (2019). Beyond rehabilitation in MS: Insights from non-invasive brain stimulation. *Multiple Sclerosis Journal*, 25 (10), 1363–1371. <http://doi.org/10.1177/1352458519865734>.
- [4] Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008–39. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>. PMID: 19833552.
- [5] Najib U., Horvath J.C. et al. (2014) Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety Considerations and Recommendations. In: *Transcranial magnetic stimulation*. New York: Humana Press, 15–31. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0879-0_2.
- [6] Muratova, T. M., Nehrych, T. I., Voloshyna, N. P., Mialovytska, O. A., Pashkovskiy, V. M., Khubetova, I. V. (2020). Rozslianyi skleroz v Ukraini: personalizovana stratehiia likuvannia. *Zdorovia Ukrainy*, (2), 14–16. Вилучено з: <http://health-ua.com/article/60693-rozsyanyiy-skleroz-vukran-personalizovana-strategiya-likuvannya>.
- [7] Di Lazzaro V. (2013) Biological effects of non-invasive brain stimulation. *Handb. Clin. Neurol*, (116), 367–374. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00030-9>.
- [8] Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. (2017). Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Нервно-мышечные болезни*. 7 (2), 21–36. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36>.
- [9] Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research.



- Clin Neurophysiol, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>.
- [10] Geoffrey Brookshire, Daniel Casasanto. Approach motivation in human cerebral cortex. (2018) Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 373 (1752): 20170141. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2017.0141>.
- [11] Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Евдокимов К.М., Забирова А.Х., Супонева Н.А., Пирадов М.А. (2019). Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Ульяновский медико-биологический журнал, (1), 26-37. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-1-26-37>.