

Безопасность и переносимость ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: анализ более 1200 сессий

Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Супонева Н.А., Пирадов М.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) находит все более широкое применение в исследовательской и клинической практике, поэтому особенно важными являются вопросы ее безопасности и переносимости. В настоящее время серьезные нежелательные эффекты (НЭ) являются крайне редкими. Более распространенные легкие НЭ, которые могут развиваться во время и после стимуляции, остаются менее изученными, однако могут влиять на переносимость процедуры и приверженность лечению.

Цель исследования — изучение переносимости и безопасности ТМС у пациентов и здоровых добровольцев.

Материал и методы. В рамках ретроспективного когортного исследования с помощью стандартизированных опросников оценивались НЭ во время и в течение 24 ч после ТМС у пациентов ($n=103$) и здоровых добровольцев ($n=74$).

Результаты. Всего проанализированы данные 1246 сессий. НЭ наблюдались во время 56,8% проанализированных сессий и в течение 24 ч после 21,5% сессий. В большинстве случаев они были легкими и не влияли на желание продолжать стимуляцию. Отказ от проведения ТМС из-за НЭ был зарегистрирован в шести случаях (3,3% участников), в трех из которых наблюдалась выраженная головная боль (ГБ) после стимуляции. Во время стимуляции чаще всего регистрировались сонливость (32,4%) и боль в области стимуляции (20,3%). Наиболее частым НЭ в течение 24 ч после ТМС была ГБ (13,3% сессий), в связи с чем описаны ее характеристики и предложены возможные диагностические критерии.

Заключение. НЭ могут возникать во время сессии ТМС и после нее, в большинстве случаев они являются легкими. ТМС-индуцированная ГБ, которая является наиболее частым НЭ в течение 24 ч после ТМС, может рассматриваться как отдельный тип вторичной ГБ, патогенез которой требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция; нежелательные эффекты; безопасность; переносимость; головная боль.

Контакты: Альфия Ходжаевна Забирова; alfijasabirowa@gmail.com

Для ссылки: Бакулин ИС, Забирова АХ, Пойдашева АГ, Лагода ДЮ, Супонева НА, Пирадов МА. Безопасность и переносимость ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: анализ более 1200 сессий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):35–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-35-40

Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation: an analysis of over 1200 sessions

Bakulin I.S., Zabirowa A.Kh., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., Suponeva N.A., Piradov M.A.

Research Centre of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is increasingly used in research and clinical practice, therefore, the issues of its safety and tolerability are especially important. Currently, serious adverse reactions (ARs) are extremely rare. The more common mild ARs that can develop during and after stimulation remain less well understood but may affect procedure tolerance and treatment adherence.

Objective: to study the tolerability and safety of TMS in patients and healthy volunteers.

Material and methods. In a retrospective cohort study using standardized questionnaires, ARs were assessed during and within 24 hours after TMS in patients ($n=103$) and healthy volunteers ($n=74$).

Results. In total, the data of 1246 sessions were analyzed. ARs were observed during 56.8% of the analyzed sessions and within 24 hours after in 21.5% of the sessions. In most cases, they were mild and did not affect the intent to continue stimulation. TMS withdrawal due to ARs was reported in six cases (3.3% of participants), three of which experienced severe headache (HA) after stimulation. During stimulation, sleepiness (32.4%) and pain in the stimulation area (20.3%) were most often recorded. The most frequent AR within 24 hours after TMS was HA (13.3% of sessions), its characteristics are described and possible diagnostic criteria are proposed.

Conclusion. ARs can occur during and after a TMS session and are mild in most cases. TMS-induced HA, which is the most common AR within 24 hours after TMS, can be considered a distinct type of secondary HA, the pathogenesis of which requires further study.

Keywords: transcranial magnetic stimulation; adverse reaction; safety; tolerability; headache.

Contact: Alfiia Khodzhaevna Zabirowa; alfijasabirowa@gmail.com

For reference: Bakulin IS, Zabirowa AKh, Poydasheva AG, Lagoda DYU, Suponeva NA, Piradov MA. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation: an analysis of over 1200 sessions. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):35–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-35-40

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является методом неинвазивной стимуляции головного мозга, широко используемым в клинической практике и фундаментальных научных исследованиях [1, 2]. В связи с этим особое значение приобретает проблема ее безопасности и переносимости [3]. В настоящее время основными документами, регламентирующими противопоказания к ТМС, организационные меры по обеспечению безопасности, а также содержащими данные об основных нежелательных эффектах (НЭ), являются международные рекомендации от 2009 и 2020 гг. [4, 5].

При соблюдении рекомендаций по безопасности ТМС серьезные НЭ, в особенности эпилептические приступы, развиваются крайне редко [6–8]. Синкопальные состояния также являются очень редким НЭ, при этом они, вероятно, не связаны с биологическими эффектами ТМС [3].

Гораздо более распространены легкие НЭ во время и после стимуляции, мониторингу и изучению которых до настоящего времени уделялось меньше внимания. По данным литературы, их частота находится в широком диапазоне от 5 до 90% случаев, при этом во время процедуры наиболее часто регистрируются боль или дискомфорт в области стимуляции и головокружение [9–12]. Подобный разброс связан с различными факторами, в том числе с отличиями подходов к сбору данных. Осведомленность о частоте легких НЭ является важной, поскольку они определяют переносимость ТМС и в связи с этим могут влиять на приверженность пациента лечению или приводить к отказу здоровых добровольцев от участия в исследовании. По данным литературы, отказ от продолжения ТМС из-за подобных НЭ наблюдается в 7,6–9,1% случаев [12, 13]. Важность исследования переносимости ТМС с помощью стандартизированных структурированных опросников подчеркивается и в недавно опубликованном консенсусе экспертов [14].

НЭ могут возникать не только во время сессии ТМС, но и после ее завершения, причем последние изучены гораздо в меньшей степени. По данным одного из немногих исследований в данной области, НЭ развиваются чаще в течение 24 ч после стимуляции, чем во время нее, и наиболее частым НЭ после ТМС является головная боль (ГБ) [9]. Нашей группой с 2016 г. проводится оценка всех НЭ, возникающих во время и в течение 24 ч после ТМС, с помощью стандартизированных опросников. Представленный в 2019 г. предварительный анализ показал, что во время ТМС НЭ возникают в 59,5% случаев, после ТМС – в 50,2% случаев [15]. ГБ, развивающаяся в течение 24 ч после ТМС, характеризуется значительным полиморфизмом [16].

Целью настоящей работы стало дальнейшее изучение НЭ во время и в течение 24 ч после ТМС у пациентов и здоровых добровольцев с помощью анализа стандартизированных опросников. Подробно описана ГБ, возникающая в течение 24 ч после ТМС, и на основании результатов анализа предложены предварительные диагностические критерии ТМС-индуцированной ГБ.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование было включено 177 участников (98 женщин и 79 мужчин): 74 здоровых добровольца (46 женщин и 28 мужчин) в возрасте 18 лет – 51 года (средний возраст – 24,4 года) и 103 пациента (52 женщины и 51 мужчина) в возрасте 22 лет – 71 года (средний возраст – 46 лет), которым в пе-

риод с 2016 по 2022 г. проводилась ТМС на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол 11-2/22 от 22.12.2021).

Диагнозы пациентов включали: умеренные когнитивные нарушения (УКН; $n=45$), рекуррентную депрессию ($n=15$), центральный постинсультный болевой синдром ($n=9$), невралгию тройничного нерва ($n=8$), рассеянный склероз ($n=6$), болезнь Паркинсона ($n=6$), постинсультную афазию ($n=5$) и др. ($n=9$). Пациентам и добровольцам проводилась высокочастотная (ВЧ; 10 или 20 Гц) и низкочастотная (НЧ; 1 Гц) ритмическая ТМС (рТМС), а также стимуляция интермиттирующими тета-вспышками (intermittent theta burst stimulation, iTBS) с частотой стимулов внутри вспышки 50 Гц и частотой вспышек 5 Гц. ТМС проводилась с помощью стимуляторов Magstim Rapid2 (Magstim Company, Великобритания), NBS Eximia NexStim (Nexstim Plc, Финляндия), Tamas (REMEDI Co. LTD, Южная Корея), MagPro X100 + MagOption (Tonica Elektronik A/S, Дания) с навигационной системой Localite TMS Navigator (Localite GmbH, Германия) и роботизированным манипулятором Axilum Robotics TMS-Cobot (Axilum Robotics, Франция), Neuro-MSX (Нейрософт, Россия) с нейронавигационной системой VISOR2 (ANT Neuro, Германия). Для защиты органа слуха во время стимуляции использовались беруши. До проведения ТМС для исключения эпилептиформной активности участникам исследования выполнялась электроэнцефалография: «Нейрон-Спектр-4/П» («Нейрософт», Россия), actiChamp Plus 64 (BP-100-2511) (Brain Products GmbH, Германия).

Сразу после завершения сессии ТМС участники заполняли стандартизированные опросники для оценки НЭ во время стимуляции. Они включают описание особенностей болевых ощущений во время проведения ТМС (интенсивность по числовой шкале боли – ЧШБ, локализацию и характер), неприятные неболевые ощущения (тошнота, головокружение, сонливость, трудности концентрации внимания и др.). В последнем пункте опросника участник выбирает один из пяти вариантов ответа на вопрос, влияли ли НЭ во время процедуры на его желание продолжать лечение. Опросники для оценки НЭ, возникающих в течение 24 ч после ТМС, заполнялись непосредственно перед следующей сессией, проводившейся в интервале 24–72 ч после предшествующей. В них оценивается наличие в течение суток после стимуляции ГБ, боли в шее, снижения слуха или шума в ушах, трудностей концентрации внимания, изменений настроения и других НЭ. При наличии ГБ подробно описываются ее характеристики (интенсивность по 10-балльной ЧШБ, временной интервал от сессии ТМС до начала ГБ, время достижения максимальной интенсивности, локализация, дополнительные симптомы, способ купирования). Для остальных НЭ фиксируются время начала, длительность, выраженность по 5-балльной шкале, наличие подобных симптомов до проведения ТМС, а также предпринятые для купирования действия. Оба опросника содержат раздел для заполнения оператором, содержащий демографические данные, диагнозы и особенности протокола.

Для статистического анализа использован пакет IBM SPSS Statistics (v.23). Сравнение данных проводилось

с помощью точного критерия Фишера и критерия Манна–Уитни. Доверительные интервалы (ДИ) определялись с помощью метода эффективной оценки (efficient score method) [17].

Результаты. В анализ НЭ суммарно были включены данные 1246 сессий ТМС (табл. 1). В зависимости от протокола интенсивность стимуляции составляла от 80 до 110% от моторного порога покоя (23–80% от максимальной мощности стимулятора).

Всего было проанализировано 1214 опросников НЭ во время стимуляции и 1063 опросника НЭ в течение 24 ч после ТМС.

НЭ были зарегистрированы во время 689 сессий (56,8% проанализированных опросников; 95% ДИ 53,9–59,6%) и в течение 24 ч после 229 сессий (21,5%; 95% ДИ 19,1–24,2%). Тяжелые НЭ, приводящие к отказу от проведения ТМС, были зарегистрированы у шести участников (3,3% от общего числа). В трех случаях причиной была выраженная ГБ в течение 24 ч после стимуляции (у одного здорового добровольца и у двух пациентов – с УКН и с рекуррентной депрессией). Другими причинами прекращения ТМС были развитие синкопального состояния у пациента с УКН (60 лет) и интенсивная боль во время стимуляции ДЛПФК у двух здоровых добровольцев.

В структуре НЭ, зарегистрированных во время стимуляции, преобладали легкие НЭ, наиболее частым из которых была сонливость (32,4% от проанализированных опросников), второй по распространенности стала боль в области стимуляции (20,3%), также пациенты отмечали мышечные сокращения (10,7%), трудности концентрации внимания (7,7%), в редких случаях – тошноту (1,1%) или головокружение (0,7%). Боль была легкой (1–3 балла по ЧШБ) в 74,9% случаев, умеренной (4–6 баллов) – в 21,5%, выраженной (7–10 баллов) – в 2%. Характер боли был пульсирующим/дергающим (45,3%), долбящим (36,4%), давящим (17,4%), жалящим/колющим (10,5%), жгучим (8,1%) и др. (11,3%).

Большинство НЭ во время стимуляции не влияли на желание участников продолжать ТМС: НЭ были выражены минимально или отсутствовали в 1053 сессиях (86,7% от общего числа опросников), были умеренными, но не приводящими к отказу от продолжения ТМС в 132 случаях (10,9%). Однократно были зарегистрированы НЭ, описанные пациентом как «тяжелые» (ощущение «прохождения электрического тока» в месте стимуляции), однако пациент изъявил желание продолжить курс терапии ТМС, в последующих сессиях подобное ощущение не повторялось.

Наиболее распространенными НЭ в течение 24 ч после ТМС были ГБ (141 сессия; 13,3% проанализированных опросников, 95% ДИ 11,3–15,5%). Другие НЭ включали изменения настроения (74 сессии; 7% опросников), трудности концентрации внимания (63 сессии; 5,9%), боль в шее (53 сессии; 5%), транзиторное ухудшение слуха или шум в ушах (27 сессий; 2,5%) и прочие (сонливость, тошнота, ощущение давления в области глазницы, несистемное головокружение, утомляемость и т. д. – 38 сессий; 3,6%).

ГБ, возникающая в течение суток после стимуляции, в большинстве случаев была умеренно или слабо выраженной и имела давящий или тупой характер; в 34 случаях (24,1% от всех случаев ГБ) ухудшалась при физической активности, в 29 (20,6%) – приводила к ограничению актив-

ности (табл. 2). Чаще всего она регрессировала самопроизвольно; в 26 случаях (18,4%) – после приема лекарственных препаратов, прежде всего нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или комбинированных анальгетиков (23; 16,3%); в одном случае прием обезболивающих был неэффективным.

ГБ статистически значимо чаще развивалась после стимуляции ДЛПФК по сравнению со стимуляцией М1 (точный критерий Фишера, $p < 0,001$) и вертекса ($p = 0,02$). Кроме того, ГБ статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов с депрессией по сравнению с пациентами с другими диагнозами ($p = 0,02$), в то время как для пациентов с УКН статистических значимых различий по сравнению с остальными пациентами не выявлено ($p = 1,0$). Статистически значимых различий частоты ГБ между пациентами и здоровыми добровольцами обнаружено не было ($p = 0,74$). Кроме того, ГБ чаще возникала у участниц женского пола ($p < 0,001$).

Следует отметить, что в ряде случаев ГБ после ТМС имела некоторые черты мигренозной, например ухудшалась при физической нагрузке, приводила к ограничению активности, сопровождалась тошнотой или фотофобией (см. табл. 2), однако типичных приступов, соответствующих диагностическим критериям мигрени, после ТМС зарегистрировано не было. Также ни в одном из случаев после ТМС участники не описывали развитие ауры перед приступом ГБ, хотя у троих из них в анамнезе была мигрень с аурой.

Таблица 1. *Характеристики протоколов рТМС*
Table 1. *Characteristics of repetitive TMS protocols*

Параметры стимуляции	Количество сессий
Частота:	
ВЧ рТМС:	
20 Гц	701
10 Гц	441
НЧ рТМС	68
iTBS	36
Мишень (область):	
ДЛПФК:	
слева	611
справа	11
М1:	
слева	101
справа	65
билатерально	105
вертекс	186
ДМО (слева)	73
нижняя лобная извилина:	
слева	10
справа	37
теменная кора (слева)	19
верхняя височная извилина:	
слева	10
справа	9
V1	9

Примечание. ВЧ рТМС – высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; НЧ рТМС – низкочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; iTBS (intermittent theta-burst stimulation) – стимуляция интермиттирующими тета-вспышками; ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора; М1 – первичная моторная кора; ДМО – дополнительная моторная область; V1 – первичная зрительная кора.

Обсуждение. По результатам анализа стандартизированных опросников получены данные относительно структуры и характеристик НЭ, развивающихся во время и в течение 24 ч после ТМС. Хотя НЭ регистрировались относительно часто как во время (56,8%), так и после (21,5%) ТМС, большинство их имели легкий характер. Тяжелые НЭ, приводящие к прекращению стимуляции, ре-

Таблица 2. *Характеристики ГБ, развивающейся в течение 24 ч после ТМС*

Table 2. *Characteristics of HA developed within 24 hours after TMS*

Характеристики	Количество сессий (доля от всех случаев ГБ, %)
Интенсивность:	
легкая (1–3 балла по ЧШБ)	59 (41,8)
умеренная (4–6 баллов по ЧШБ)	61 (43,3)
тяжелая (7–9 баллов по ЧШБ)	21 (14,9)
Время начала (от завершения сессии ТМС):	
<1 ч	81 (57,4)
1–2 ч	21 (14,9)
3–4 ч	9 (6,4)
>4 ч	30 (21,3)
Время достижения максимума интенсивности (от начала приступа ГБ):	
в течение 1 ч	75 (53,2)
1–2 ч	25 (17,7)
3–4 ч	14 (10)
>4 ч	25 (17,7)
нет данных	2 (1,4)
Длительность:	
<1 ч	28 (19,85)
1–2 ч	24 (17)
2–4 ч	28 (19,85)
>4 ч	61 (43,3)
Описание:	
давящая/сжимающая	84 (59,6)
тупая	58 (41,1)
пульсирующая	11 (7,8)
другое (жгучая, колющая и др.)	22 (5,6)
Локализация:	
билатеральная:	88 (62,4)
регионарная/мультифокальная	80 (56,7)
диффузная	8 (5,7)
унилатеральная	51 (36,2)
Распространение:	
лобная область	72 (51,1)
височная область	64 (45,4)
теменная область	57 (40,4)
затылочная область	23 (16,3)
Не уточнены локализация и распространение	2 (1,4)
Иррадиация в область шеи	24 (17)
Сопутствующие симптомы:	
тяжесть в шее	42 (29,8)
тошнота	17 (12)
слезотечение	16 (11,3)
головокружение	14 (9,9)
снижение аппетита	12 (8,5)
фото-/фонофобия	7 (5)

гистрировались крайне редко. Поскольку ГБ была наиболее часто регистрируемым в течение 24 ч после ТМС НЭ и оказывала значимое влияние на желание участников продолжать стимуляцию, мы подробнее остановились на описании ее характеристик, которые могут быть важными как с исследовательской точки зрения, так и для практического применения. Полученные предварительные результаты дополнительно подтверждают важность использования стандартизированных опросников для оценки НЭ ТМС и могут стать отправной точкой для проведения будущих исследований на более крупных выборках, особенно в отношении НЭ, возникающих в течение 24 ч после ТМС.

За проанализированный период не зарегистрировано случаев эпилептических приступов после ТМС, что косвенно подтверждает их крайне низкую частоту при проведении стимуляции с параметрами, соответствующими рекомендациям по безопасности. Тяжелые НЭ, приводящие к прекращению проведения ТМС, зарегистрированы у 3,3% участников (три случая ГБ в течение 24 ч после ТМС, а также один случай синкопального состояния и два случая интенсивной боли в области стимуляции во время ТМС), что согласуется с результатами метаанализа, проведенного P. Zis и соавт. [12] (2,5%).

В нашем исследовании частота НЭ во время сессии ТМС была достаточно высокой (56,8%), однако следует отметить, что большинство из них носили легкий характер и часто были связаны с особенностями проведения ТМС. Так, наиболее распространенным НЭ являлась сонливость, которая, по всей видимости, обусловлена необходимостью оставаться в неподвижном расслабленном состоянии во время проведения ТМС в течение 20–30 мин. Как и в предыдущих исследованиях, достаточно часто регистрировалась боль в области стимуляции [9], однако в большинстве случаев (74,9%) она носила скорее характер дискомфорта, имея легкую выраженность (1–3 балла по ЧШБ). Существенно реже отмечалась умеренная (4–6 баллов) или выраженная (7–10 баллов) боль (21,5 и 2% соответственно), которая в единичных случаях приводила к отказу от продолжения ТМС (1,1%).

Согласно результатам данного исследования, ГБ является наиболее частым НЭ, развивающимся в течение 24 ч после ТМС (13,3%), что согласуется с результатами исследования, проведенного L. Maizeu и соавт. [9]. По нашему мнению, ГБ, наблюдаемая в течение 24 ч после ТМС, может рассматриваться как отдельный тип вторичной ГБ – ТМС-индуцированная ГБ [16]. Она может быть интенсивной (15% случаев ГБ в нашем исследовании) и влиять на приверженность пациента лечению или на продолжение участия в исследовании в случае здоровых добровольцев. Основными признаками ТМС-индуцированной ГБ, по нашим данным, являются: билатеральная локализация, давящий или тупой характер и легкая или умеренная интенсивность. Подобная ГБ чаще всего развивается в течение первых 4 ч после ТМС, длится 2 ч и более, прекращается самопроизвольно либо купируется НПВС. Таким образом, по своим характеристикам ТМС-индуцированная ГБ имеет сходство с ГБ напряжения. Безусловно, ТМС-индуцированная ГБ может диагностироваться только в том случае, если исключены иные вероятные причины вторичной ГБ.

Механизмы развития ТМС-индуцированной ГБ до настоящего времени остаются не выясненными. Боль во время стимуляции, наиболее вероятно, обусловлена периферическими механизмами (активацией мышечных и нервных волокон вблизи стимулируемой области [4, 18]) и действием механических факторов (вынужденное положение шеи во время стимуляции, контакт с койлом в области стимуляции) [19]. Периферические механизмы могут играть роль и в развитии ГБ после ТМС, на что косвенно указывает высокая частота ее развития после стимуляции ДЛПФК. В проекции ДЛПФК на кожу головы выше плотность сенсорных нервных волокон по сравнению с более задними областями скальпа. Кроме того, стимуляция в данной области ассоциирована с более выраженными сокращениями мимической мускулатуры. Следует отметить, что до настоящего времени остается неизученной роль психологических факторов в развитии ТМС-индуцированной ГБ, что необходимо учитывать при проведении дальнейших исследований. Таким образом, механизмы патогенеза ТМС-индуцированной ГБ требуют более детального изучения.

Важным вопросом является изучение особенностей частоты и характера ТМС-индуцированной ГБ у пациентов или добровольцев с первичной ГБ в анамнезе. Особенный интерес в данном отношении представляют пациенты с мигренью, при этом изучается как использование ТМС в качестве терапевтического метода, так и оценка переносимости при применении в качестве терапии других заболеваний или с исследовательскими целями. В отдельных небольших исследованиях показана плохая переносимость рТМС у данной категории пациентов: в частности, в исследовании ВЧ рТМС М1 в качестве профилактической терапии мигрени у трех из шести пациентов активная стимуляция была завершена досрочно из-за увеличения тяжести ГБ ($n=2$) или выраженной боли, начавшейся во время стимуляции и сохранявшейся в течение дня ($n=1$) [20]. По данным другого исследования, у пациентов с мигренью частота НЭ (боли или дискомфорта в области стимуляции и ГБ) статистически значимо выше, чем у пациентов с депрессией, как при активной стимуляции, так и при ее имитации [21]. С другой стороны, в большинстве крупных исследований ТМС ДЛПФК и М1 в качестве профилактики мигрени не было зарегистрировано приступов мигрени после проведения ТМС [22, 23]. Таким образом, в настоящее время возможность провоцирующего действия ТМС при мигрени не подтверждена, и наличие у пациента мигрени в анамнезе не яв-

ляется противопоказанием к проведению ТМС. Одним из важных направлений для дальнейшего изучения переносимости ТМС у пациентов с первичной ГБ является сопоставление приступов ГБ, предшествовавших ТМС, и ТМС-индуцированной ГБ. Кроме того, необходимо исследование частоты и характера ТМС-индуцированной ГБ у пациентов с разными первичными ГБ в анамнезе по сравнению с участниками без предшествующей первичной ГБ. Для уточнения характера ГБ в анамнезе у пациентов и добровольцев представляется целесообразным использовать стандартизированные опросники.

Ограничениями проведенного нами исследования являются ретроспективный характер, гетерогенность протоколов и участников, отсутствие данных о предшествующей ГБ. С другой стороны, описанная гетерогенность не противоречит нашей цели получить общие представления о частоте и структуре НЭ в реальной практике. Также ограничением является отсутствие контрольной группы, которая позволила бы исследовать связь НЭ с эффектами ТМС, что особенно актуально в связи с субъективностью большинства НЭ.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают, что ТМС является безопасным и в большинстве случаев достаточно хорошо переносимым методом. НЭ, наблюдаемые во время стимуляции, имеют преимущественно легкий характер и зачастую отражают особенности проведения процедуры (сонливость, дискомфорт в области стимуляции, мышечные сокращения). В то же время достаточно частым НЭ в течение 24 ч после стимуляции является ГБ (13,3%), которая, вероятно, должна рассматриваться как отдельный вариант вторичной ГБ. Следует информировать пациентов и здоровых добровольцев о возможности развития в течение 24 ч после ТМС такого НЭ, как ТМС-индуцированная ГБ, описывая ее основные характеристики. Рациональным представляется обсудить с пациентом план действий в случае развития приступа ГБ, включая способы купирования ТМС-индуцированной ГБ (в частности, прием НПВС), а также ситуации, при которых необходимо обращение к врачу.

Таким образом, полученные нами предварительные данные позволяют улучшить осведомленность относительно НЭ после ТМС и могут быть использованы для более рационального и подробного информирования пациентов или добровольцев до проведения ТМС для улучшения их приверженности терапии или продолжения участия в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:73-92. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
- Супонева НА, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Пирадов МА. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7(2):21-36. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36 [Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, Piradov MA. Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines and new findings. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2017;7(2):21-36. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36 (In Russ.).]
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009 Dec;120(12):2008-39. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
- Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021 Jan;132(1):269-306. doi: 10.1016/j.clinph.2020.10.003

6. Lerner AJ, Wassermann EM, Tamir DI. Seizures from Transcranial Magnetic Stimulation 2012–2016: Results of a survey of active laboratories and clinics. *Clin Neurophysiol.* 2019 Aug;130(8):1409–16. doi: 10.1016/j.clinph.2019.03.016
7. Chou YH, Ton That V, Chen AYC, et al. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: A systematic literature search. *Clin Neurophysiol.* 2020 May;131(5):1019–20. doi: 10.1016/j.clinph.2020.02.008
8. Stultz DJ, Osburn S, Burns T, et al. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Dec;16:2989–3000. doi: 10.2147/NDT.S276635
9. Maizey L, Allen CPG, Dervinis M, et al. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2013 Mar;124(3):536–44. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.024
10. Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, et al. Safety and tolerability of navigated TMS in healthy volunteers. *Clin Neurophysiol.* 2016 Mar;127(3):1916–8. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.043
11. Zewdie E, Ciechanski P, Kuo HC, et al. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimul.* 2020 May-Jun;13(3):565–75. doi: 10.1016/j.brs.2019.12.025
12. Zis P, Shafique F, Hadjivassiliou M, et al. Safety, Tolerability, and Nocebo Phenomena During Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Neuromodulation.* 2020 Apr;23(3):291–300. doi: 10.1111/ner.12946
13. Berlin MT, Van Den Eynde F, Tovar-Perdomo S, et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med.* 2014 Jan;44(2):225–39. doi: 10.1017/S0033291713000512
14. Giustiniani A, Vallesi A, Oliveri M, et al. A questionnaire to collect unintended effects of transcranial magnetic stimulation: A consensus based approach. *Clin Neurophysiol.* 2022 Sep;141:101–8. doi: 10.1016/j.clinph.2022.06.008
15. Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Лагода ДЮ и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019;(1):26–37. doi: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37 [Bakulin IS, Poydasheva AG, Lagoda DY, et al. Safety and tolerability of different protocols of high-frequency rhythmic transcranial magnetic stimulation. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2019;(1):26–37. doi: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37 (In Russ.)].
16. Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Забиров АХ и др. ТМС-индуцированная головная боль. *Нервные болезни.* 2022;(2):56–60. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12826 [Bakulin IS, Poydasheva AG, Zabirowa AKh, et al. TMS-induced headache. *Nervnye bolesni.* 2022;(2):56–60. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12826 (In Russ.)].
17. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998 Dec;(17):857–72. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e
18. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul.* 2015 Jan-Feb;8(1):76–87. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.012
19. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol.* 2006 Feb;117(2):455–71. doi: 10.1016/j.clinph.2005.10.014
20. Teo WP, Kannan A, Loh PK, et al. Poor Tolerance of Motor Cortex rTMS in Chronic Migraine. *J Clin Diagn Res.* 2014 Sep;8(9):MM01–2. doi: 10.7860/JCDR/2014/9377.4886
21. Conforto AB, Amaro E Jr, Goncalves AL, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia.* 2014 May;34(6):464–72. doi: 10.1177/0333102413515340
22. Mohamad Safiai NI, Mohamad NA, Basri H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex for migraine prevention: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2022 Sep;42(10):1071–85. doi: 10.1177/03331024221092423
23. Zhong J, Lan W, Feng Y, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine: A meta-analysis. *Front Neurol.* 2022 Nov;13:1050090. doi: 10.3389/fneur.2022.1050090

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.12.2022/07.02.2023/11.02.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бакулин И.С. <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Забирова А.Х. <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Пойдашева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Лагода Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>