

УДК 616-08-06

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛОВ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

И.С. Бакулин<sup>1</sup>, А.Г. Пойдашева<sup>1</sup>, Д.Ю. Лагода<sup>1</sup>, К.М. Евдокимов<sup>2</sup>,  
А.Х. Забирова<sup>2</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, М.А. Пирадов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
г. Москва, Россия

e-mail: bakulin@neurology.ru

*Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) является методом неинвазивной стимуляции головного мозга, широко применяемым в терапии различных заболеваний и при проведении фундаментальных научных исследований. В связи с этим особенно актуальными становятся вопросы безопасности и переносимости рТМС. В большинстве исследований описываются только серьезные нежелательные эффекты (НЭ) рТМС, встречающиеся крайне редко. Другие НЭ, влияющие на переносимость рТМС, изучены в значительно меньшей степени.*

*Цель. Детальное изучение спектра НЭ, возникающих во время и после сеансов рТМС, в ходе проспективного открытого наблюдения за пациентами и здоровыми добровольцами.*

*Материалы и методы. С помощью стандартизированных опросников проанализирована частота возникновения НЭ во время высокочастотной рТМС и в течение 24 ч после процедуры у 51 пациента с различными заболеваниями нервной системы и 11 здоровых добровольцев.*

*Результаты. Общая частота НЭ составила 59,5 % во время стимуляции и 50,2 % в течение 24 ч после процедуры. Серьезные НЭ, приводящие к прекращению стимуляции, зарегистрированы в 5 % случаев (n=3) и были связаны с развитием синкопального состояния (n=1) и выраженной головной боли (ГБ) (n=2). Во время рТМС наиболее частыми НЭ явились сонливость (30,4 %), ГБ (25,8 %) и сокращение мышц лица (14,7 %), в течение 24 ч после рТМС – ГБ (15,7 %), изменения настроения (10,2 %) и трудности концентрации внимания (9,4 %). Показано, что ГБ статистически значимо чаще возникает в начале курса рТМС. Во время рТМС ГБ чаще всего имеет низкую интенсивность и пульсирующий характер, в то время как в течение 24 ч после стимуляции в большинстве случаев отмечается умеренная по интенсивности давящая или тупая ГБ. Выводы. Полученные данные подтверждают важность использования стандартизированных опросников для изучения НЭ и разработки способов их предотвращения и купирования.*

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция, неинвазивная стимуляция мозга, безопасность, переносимость, нежелательные эффекты, головная боль, синкопальное состояние.

**Введение.** Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – метод неинвазивной стимуляции головного мозга, основанный на законе электромагнитной индукции. При ТМС импульс тока, текущий по катушке, приводит к возникновению переменного магнитного поля высокой напряженности, которое безболезненно проникает сквозь мягкие ткани головы, кости черепа и твердую мозговую оболочку и вызывает генерацию электрического тока в веществе головного мозга, что приводит к изменению мембранного потенциала нейронов [1].

Терапевтическое применение имеет ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС), при которой повторные импульсы заданной интенсивности подаются с определенной частотой в течение периода стимуляции. Ритмическая ТМС может как вызывать кратковременные изменения активности участков коры (непосредственно в области стимуляции и на отдалении), так и оказывать долговременные эффекты, действуя на механизмы синаптической пластичности, сходные с долговременной потенциацией и депрессией [2]. Хотя физиологические

эффекты рТМС остаются окончательно не изученными, согласно классическим представлениям модулирующий эффект стимуляции определяется прежде всего её частотой. Показано, что высокочастотная рТМС усиливает возбудимость стимулируемой области, в то время как низкочастотная, напротив, обладает ингибирующим действием [3]. Этот эффект лежит в основе применения рТМС для лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями нервной системы. В настоящее время наиболее убедительные доказательства эффективности рТМС получены для фармакорезистентной депрессии, нейропатической боли (уровень доказательности А), а также постинсультных двигательных нарушений (уровень В) [4]. В течение последних лет проводятся исследования, направленные на изучение эффективности рТМС при болезни Паркинсона, шизофрении, постинсультных речевых нарушениях, шуме в ушах, фибромиалгии и других заболеваниях [4–11]. Кроме того, рТМС активно используется в фундаментальных научных исследованиях на здоровых добровольцах благодаря способности вызывать кратковременное изменение функции определенной области головного мозга.

Возрастающая частота применения рТМС делает особенно важными вопросы безопасности и переносимости этого метода. В настоящее время основным документом, регламентирующим безопасность и этические аспекты применения рТМС в клинической практике и при проведении научных исследований, являются опубликованные в 2009 г. рекомендации международной группы экспертов [12].

Вопросы безопасности ТМС обсуждаются как в отношении действия физических факторов на ткани и имплантированные устройства в области стимуляции, так и в отношении возникновения нежелательных эффектов (НЭ), связанных с биологическими эффектами электромагнитного поля. Кроме того, НЭ могут быть обусловлены процедурой проведения рТМС (в частности, необходимостью длительно поддерживать неудобную позу). НЭ, связанные с проведением ТМС, включают эпилептические приступы, синкопальные состояния, болевые ощущения, не-

приятные ощущения неболевого характера, преходящие изменения слуха, транзиторные изменения когнитивного и психического статуса. Наиболее опасным из перечисленных НЭ является развитие эпилептического приступа, однако его риск крайне низок и составляет менее 0,003 % от общего числа сессий рТМС (<0,1 % пациентов) [13]. За период 1985–2017 гг. зарегистрировано не менее 30 эпилептических приступов при проведении ТМС [14], причем их количество снизилось после введения первых рекомендаций по безопасности ТМС в 1998 г. [15], до которых параметры стимуляции не регламентировались и часто встречалось применение агрессивных протоколов высокочастотной рТМС. В последние годы эпилептические приступы при проведении рТМС описываются преимущественно у пациентов с факторами риска их развития или при использовании протоколов, отклоняющихся от рекомендаций по безопасности. Риск развития эпилептических приступов может быть минимизирован путем строгого соблюдения безопасности параметров стимуляции и тщательного обследования пациента или здорового испытуемого на предмет наличия факторов риска [14]. Крайне редко при проведении ТМС описаны синкопальные состояния [16–19]. Преходящие изменения слуха, возникающие вследствие шума во время стимуляции, могут быть предотвращены путем соблюдения мер профилактики (использование средств индивидуальной защиты слуха) [12].

Частота возникновения других НЭ, включающих головную боль (ГБ), неприятные ощущения неболевого характера и некоторые другие эффекты, изучена гораздо в меньшей степени. В большинстве исследований рТМС описываются только случаи возникновения серьезных НЭ, приводящих к прекращению рТМС, и не характеризуются подробно остальные НЭ. Изучение их частоты и основных характеристик с помощью стандартизированных опросников, а также разработка способов предотвращения являются важными, поскольку они определяют переносимость стимуляции и, как следствие, приверженность пациентов терапии. В ряде случаев НЭ данной группы могут стать при-

чиной отказа пациентов от лечения или диагностики, а здоровых испытуемых – от участия в исследовании.

**Цель исследования.** Детальное изучение всего спектра НЭ, возникающих во время и после сеансов рТМС, в ходе проспективного открытого наблюдения за пациентами и здоровыми добровольцами в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва).

**Материалы и методы.** В исследование был включен 51 пациент (возраст 18–85 лет, средний возраст  $52,0 \pm 15,5$  года, 23 мужчины, 28 женщин) и 11 здоровых добровольцев (возраст  $30,5 \pm 9,2$  года, 7 мужчин, 4 женщины). У пациентов показаниями для проведения рТМС являлись умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза (УКН) ( $n=26$ ; 50,9 %), депрессия ( $n=12$ ; 23,5 %), центральный постинсультный болевой синдром (ЦПИБС) ( $n=7$ ; 13,7 %), рассеянный склероз (РС) ( $n=4$ ; 7,8 %), невралгия тройничного нерва ( $n=1$ ; 1,9 %) и лицевая боль ( $n=1$ ; 1,9 %). В исследование не включались пациенты, имевшие противопоказания к проведению рТМС, в т.ч. эпилептиформную активность на ЭЭГ.

После получения письменного информированного согласия проводился курс рТМС с последующим сбором данных о состоянии пациента или здорового испытуемого с помощью заполнения после каждой сессии рТМС двух опросников, описывающих возникновение НЭ во время проведения процедуры и в течение 24 ч после предыдущей процедуры.

НЭ во время проведения процедуры были разделены в опроснике на 3 подгруппы: головная боль с описанием ее интенсивности по числовой шкале боли (ЧШБ), а также локализации и характера; неприятные ощущения неболевого характера (например, сокращение мышц лица, жжение, зуд) и другие симптомы (тошнота, головокружение, сонливость, трудность концентрации внимания). В завершении данной анкеты пациент подтверждал желание или отказ от дальнейшего продолжения процедур. Описание НЭ в течение 24 ч после проведения рТМС также состояло из 3 частей: возникновение НЭ, описание характеристик ГБ (интенсивность, время возникновения, время максимальной интенсивности, продолжительность, локализация, характер) и описание характеристик остальных НЭ.

Стимуляция проводилась с помощью магнитных стимуляторов Magstim Rapid 2 (UK) и NBSEximiaNexStim (Finland). Интенсивность стимуляции составляла в зависимости от протокола 80–100 % от индивидуального моторного порога (МП) ( $94,6 \pm 6,4$  %). В зависимости от диагноза пациентам проводилось от 4 до 20 процедур ( $9,5 \pm 3,5$  процедуры). У 37 участников исследования (59,7 %) проводилась стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), у 13 (21 %) – первичной моторной коры (ПМК) и у 12 (19,3 %) – области вертекса. Протоколы стимуляции приведены в табл. 1.

Таблица 1

## Протоколы рТМС

Параметры протокола	Депрессия	ЦПИБС	УКН	РС	Здоровые
Область стимуляции	ДЛПФК слева	Контрлатеральная ПМК	ДЛПФК слева/вертекс	ПМК билатерально	ДЛПФК слева/вертекс
Интенсивность, % от МП	100	80	100	80	80–100
Частота, Гц	20	10	20	внутри вспышки – 35, частота вспышек – 5	10
Длительность трейна, с	2	4	2	2	4
Межтрейновый интервал, с	28	26	28	6	26
Количество трейнов	60	40	60	40	40
Количество стимулов	2400	1600	2400	1200	1600
Количество сессий	20–30	10	10	10	4

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ MS Office и Statistica 12.5 (Statsoft Inc., США). Качественные показатели описаны в виде количества возникающих явлений и частот встречаемости. Сравнение независимых групп проведено при помощи критерия Манна–Уитни, критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Возникновение НЭ во время рТМС.** Всего проанализировано 550 сессий рТМС. Эпилептических приступов зарегистрировано не было. Прекращение терапии из-за НЭ зафиксировано в 3 случаях (5 % от всех участников исследования). В одном случае оно было связано с развитием синкопального состояния у пациента 60 лет с диагнозом УКН, которому проводилась высокочастотная рТМС левой ДЛПФК (табл. 1). Через 6 мин после начала первого сеанса стимуляции пациент пожаловался на потемнение в глазах и слабость в конечностях. Через 20 с возникла потеря сознания продолжительностью около 10 с без судорожных сокращений и непроизвольного мочеиспускания. Процедура рТМС была немедленно прекращена, пациент переведен в горизонтальное положение. Артериальное давление (АД) составляло 85/60 мм рт. ст., через 10 мин АД восстановилось до уровня 110/75 мм рт. ст. Последующие процедуры были отменены, при обследовании были исключены кардиогенные причины развития синкопе.

Два других случая досрочного прекращения терапии были связаны с развитием интенсивной ГБ. У пациентки 28 лет, получавшей терапию рТМС левой ДЛПФК в связи с депрессией (табл. 1), после первой процедуры возникла давящая ГБ в левой лобной области средней интенсивности (5 баллов по ЧШБ), продолжительностью до 60 мин, не купируемая приемом анальгетиков. После 2-й и 3-й сессий отмечалась ГБ легкой интенсивности (2 балла по ЧШБ), длительностью 30 мин и 3 ч, регрессировавшая без приема анальгетиков, однако после 4-й сессии ГБ усилилась до 7 баллов по ЧШБ и сохранялась в течение 3–4 ч. В связи с развитием интенсивной ГБ пациентка отказалась от продол-

жения курса рТМС. В другом случае проведение рТМС левой ДЛПФК было прекращено в связи с развитием у здорового добровольца 26 лет после второй сессии интенсивной пульсирующей ГБ (7 баллов по ЧШБ), сопровождающейся тошнотой, продолжительностью 4 ч, при этом испытуемая отметила, что ранее подобная ГБ возникала с частотой 1 раз в 1–2 мес., но имела меньшую интенсивность.

Кроме того, в одном случае отмечено развитие липотимии (головокружение, слабость без последующей потери сознания) во время 4-й сессии стимуляции у пациентки 67 лет с УКН, которой проводилась высокочастотная рТМС области вертекса (табл. 1). Проведение рТМС было немедленно прекращено, симптомы полностью регрессировали после принятия горизонтального положения. Последующие сессии прошли без осложнений.

Общая частота НЭ составила 59,5 % от проанализированного количества сессий (327 из 550). Среди НЭ наиболее часто встречались сонливость (30,4 %), ГБ (25,8 %), сокращение мышц лица (14,7 %) и трудности концентрации внимания (7,3 %). Остальные НЭ зафиксированы в единичных случаях (табл. 2).

**Возникновение НЭ в течение 24 ч после проведения рТМС.** Проанализировано 490 опросников по возникновению НЭ в течение 24 ч после проведения рТМС. Общее количество НЭ составило 246 (50,2 %). Наиболее распространенным НЭ, возникшим в течение 24 ч после проведения рТМС, оказалась ГБ (15,7 %), реже встречались изменения настроения (10,2 %), трудности концентрации внимания (9,4 %), боль в шее (7,8 %) (табл. 3).

**Характеристики ГБ, возникшей во время стимуляции и в течение 24 ч после процедуры.** Поскольку ГБ является одним из наиболее часто встречающихся НЭ, возникающим как во время проведения рТМС, так и в течение 24 ч после нее, ее характеристики были рассмотрены более детально. Было выявлено, что как во время стимуляции, так и в течение 24 ч после нее ГБ статистически значимо чаще возникает в первой половине курса рТМС (1–5-я сессии) по сравнению со второй половиной ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**НЭ, возникающие во время проведения рТМС**

Нежелательный эффект	Количество случаев	Частота, %
Головная боль	142	25,8
<b>Неприятные ощущения неболевого характера</b>		
Сокращение мышц лица	81	14,7
Жжение в области стимуляции	11	2,0
Напряжение мышц шеи	13	2,4
Зуд	5	0,9
<b>Другие симптомы</b>		
Сонливость	167	30,4
Трудности концентрации внимания	40	7,3
Тошнота	7	1,3
Головокружение	5	0,9

Таблица 3

**НЭ, возникшие в течение 24 ч после проведения рТМС**

Нежелательный эффект	Количество случаев	Частота, %
Головная боль	77	15,7
Изменения настроения	50	10,2
Трудности концентрации внимания	46	9,4
Боль в шее	38	7,8
Снижение слуха / шум в ушах	16	3,3
Другое	19	8,9

При анализе времени появления ГБ после стимуляции обнаружено, что она возникает преимущественно в первые 30 мин (48,1 % от всех случаев) или через несколько (>4) часов (27,3 %) после окончания рТМС. Продолжительность ГБ составляла более 4 ч в 51,9 % случаев. В 18,2 % случаев ГБ прекращалась в течение часа, в 11,7 % – в течение 1–2 ч.

Интенсивность ГБ во время проведения рТМС в большинстве случаев была низкой и составляла 1 или 2 балла по ЧШБ (64,1 %). В 30,3 % случаев интенсивность ГБ составляла 3–5 баллов по ЧШБ, в 5,6 % – превышала 5 баллов. В течение 24 ч после стимуляции чаще всего (46,8 %) отмечалась ГБ умерен-

ной интенсивности (4–6 баллов по ЧШБ). ГБ легкой интенсивности (1–2 балла) встречалась в 23,4 % случаев.

У большинства исследуемых ГБ была локализована в нескольких анатомических областях. Во время рТМС исследуемые чаще всего отмечали возникновение ГБ в лобной области (39 % от всех случаев ГБ). В теменной, лицевой и височной областях ГБ во время стимуляции локализовалась в 11–17 % случаев. В течение 24 ч после процедуры ГБ также возникала чаще в лобных областях (до 79 %), но имела более диффузное распространение, отмечаясь в теменной области в 49 % случаев, в височной – в 39 %, в заты-

лочной – в 25 % и в 36 % случаев распространяясь на шейную область.

Исследуемые наиболее часто характеризовали ГБ, возникающую во время стимуляции, как пульсирующую (43,9 %), колотящую (35 %) и дергающую (30,1 %). В течение 24 ч после стимуляции наиболее часто встречались давящая (58,4 %) и тупая (42,9 %) ГБ.

**Различия НЭ в зависимости от области стимуляции.** При исследовании зависимости возникновения ГБ, неприятных ощущений неболевого характера и других симптомов от диагноза и возраста статистически значимых различий выявлено не было. При стимуляции вертекса ГБ возникала статистически значимо реже, чем при стимуляции ПМК и ДЛПФК ( $p=0,002$ ). Статистически значимых различий частоты возникновения ГБ при стимуляции ДЛПФК и ПМК выявлено не было ( $p=0,17$ ). Сокращения мышц лица возникали только в группе исследуемых, которым проводилась стимуляция ДЛПФК. Кроме того, при стимуляции ДЛПФК по сравнению со стимуляцией вертекса или ПМК статистически значимо чаще возникали сонливость ( $p=0,003$ ) и трудности концентрации внимания ( $p<0,001$ ).

**Обсуждение.** Несмотря на то что НЭ возникают достаточно часто как во время рТМС (59,5 %), так и в течение 24 ч после процедуры (50,2 %), чаще всего они имеют слабую или умеренную выраженность и не приводят к отказу от продолжения терапии. Кроме того, возникновение НЭ во время стимуляции не имеет статистически значимых различий в зависимости от индивидуальных особенностей пациента (диагноза и возраста).

В проведенном исследовании прекращение терапии из-за НЭ зарегистрировано в 3 случаях вследствие возникновения выраженной ГБ (2 случая) и синкопального состояния (1 случай). Кроме того, зафиксирован 1 случай развития липотимии. При обследовании пациентов с синкопе и липотимией были исключены кардиогенные причины. Учитывая отсутствие у этих пациентов факторов риска развития синкопальных состояний, их можно рассматривать как рефлекторные (вазовагальные), что напоминает другие случаи, описанные в литературе [16, 19]. Считается, что раз-

витие синкопальных состояний при проведении рТМС связано не с биологическими эффектами стимуляции, а с психическим или физическим дискомфортом (в т.ч. необходимостью поддерживать неудобное положение тела в течение длительного времени) либо тревожностью пациента [14]. С другой стороны, нельзя полностью исключить возможность влияния рТМС на вегетативную нервную систему, в частности регуляцию гемодинамики. По данным метаанализа, рТМС может приводить к снижению частоты сердечных сокращений и незначительному снижению АД, в особенности при стимуляции ДЛПФК [20]. Напротив, у пациентов с инсультом высокочастотная рТМС приводит к статистически значимому повышению систолического АД (на 7 мм рт. ст.) [21]. Кроме того, есть данные о влиянии рТМС на вазомоторную реактивность, зависящем от частоты стимуляции [22, 23]. Учитывая расширение показаний к рТМС и ее использование в ряде случаев у пациентов с повышенным риском развития синкопальных состояний (например, при болезни Паркинсона и приеме гипотензивных препаратов), необходимо дальнейшее изучение влияния рТМС на системную и церебральную гемодинамику.

Нами показано, что ГБ является одним из наиболее частых НЭ, возникающих как во время рТМС (25,8 %), так и в течение 24 ч после стимуляции (15,7 %), что согласуется с данными литературы [18, 24]. Частота возникновения ГБ снижается с увеличением количества дней стимуляции, что согласуется с данными исследований по переносимости терапевтических протоколов рТМС при стимуляции ПФК [25]. В связи с тем что наиболее выраженная ГБ наблюдается в первые дни, может быть рекомендовано постепенное увеличение интенсивности стимуляции в течение нескольких сессий (титрация интенсивности) [14]. Соблюдение данной рекомендации может улучшить переносимость рТМС и уменьшить вероятность отказа от дальнейшей стимуляции после первых процедур.

ГБ, возникающая во время стимуляции, имеет существенные отличия от ГБ, развивающейся в течение суток после процедуры. Во время стимуляции ГБ в большинстве слу-

чаев имела низкую интенсивность (1–2 балла по ЧШБ), пульсирующий, колотящий или дергающий характер с локализацией в области стимуляции (лобная область). Эта боль может быть связана с раздражением волокон тройничного нерва, сокращением мимических и жевательных мышц, а её характер, вероятно, определяется ритмическим воздействием магнитного поля. Меньшая частота возникновения ГБ при стимуляции вертекса может быть связана с анатомически более удаленным положением катушки от области иннервации тройничного нерва и локализации мимической и жевательной мускулатуры, чем при стимуляции лобной области.

В течение суток после рТМС ГБ в подавляющем большинстве случаев имела умеренную интенсивность (4–6 баллов по ЧШБ), давящий и тупой характер с более диффузной локализацией и относительно частым распространением на затылочную или шейную область. По своим характеристикам эта боль сходна с головной болью напряжения, что согласуется с данными литературы [12]. Дополнительно сходство с ГБ напряжения подтверждается отсутствием сопутствующих симптомов (таких как тошнота, фотофобия и др.). Однако необходимо отметить, что патогенез данной ГБ до конца не выяснен. В настоящее время она чаще рассматривается как вторичная (симптоматическая) ГБ [14], но для окончательного подтверждения необходимо проведение дальнейших исследований с учетом предшествующей ГБ в анамнезе.

В большинстве случаев ГБ, возникающая после стимуляции, купировалась самостоятельно. В отдельных случаях для купирования ГБ исследуемые принимали НПВС с положительным эффектом, что согласуется с рекомендациями применять препараты данной группы при возникновении ГБ в течение 24 ч после процедуры [12].

Среди неболевых НЭ, возникающих во время стимуляции, следует отдельно отметить сокращение лицевых мышц, возникающее в 14,7 % случаев у исследуемых, которым проводилась стимуляция ДЛПФК. Кроме того, во время стимуляции пациенты часто испытывали сонливость (30,4 %) и трудности концентрации внимания (7,3 %), кото-

рые статистически значимо чаще отмечались при стимуляции ДЛПФК. В течение 24 ч после стимуляции трудности концентрации внимания наблюдались в 9,4 % случаев. Несмотря на то что субъективные когнитивные изменения являются достаточно частым НЭ рТМС [18], их связь с биологическими эффектами стимуляции остается спорной. Согласно результатам исследований, рТМС не оказывает статистически значимого негативного влияния на когнитивные функции при объективной оценке с помощью специальных шкал как у пациентов, так и у здоровых лиц [26–28]. Таким образом, применяемые терапевтические протоколы рТМС можно считать безопасными в отношении долговременного влияния на когнитивные функции. Применение нейропсихологических когнитивных тестов может быть рекомендовано в случае исследования новых протоколов рТМС [12]. Требуют дальнейшего изучения также возникающие после рТМС изменения настроения, отмеченные нами в 10,2 % случаев при стимуляции ДЛПФК у пациентов с депрессией и УКН, а также у здоровых добровольцев. Имеющиеся литературные данные о влиянии рТМС на настроение противоречивы, что может быть связано с использованием различных подходов к определению мишени для стимуляции и различиями в методах оценки [29].

**Заключение.** Ритмическая ТМС является активно развивающейся методикой неинвазивной стимуляции головного мозга, широко используемой как в клинической практике, так и в проведении научных исследований. При соблюдении рекомендаций по безопасности стимуляции серьезные НЭ, приводящие к отказу от продолжения рТМС, наблюдаются крайне редко. В то же время достаточно часто отмечаются более легкие по выраженности НЭ, определяющие переносимость процедуры. Использование стандартизированных опросников позволяет регистрировать все случаи возникновения НЭ, детально их анализировать и исследовать зависимость от параметров стимуляции, что необходимо для лучшего понимания механизмов их развития и совершенствования рекомендаций по профилактике и купированию. В проведенном исследовании оценена часто-

та возникающих НЭ, охарактеризованы особенности ГБ как наиболее частого НЭ, а также зависимость НЭ от области стимуляции. Для изучения зависимости НЭ от других параметров рТМС, а также связи НЭ с биологическими эффектами стимуляции необходимо

проведение дальнейших исследований. Кроме того, важным вопросом остается влияние рТМС на регуляцию гемодинамики, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией или патологией вегетативной нервной системы, что требует дальнейшего изучения.

### Литература

1. Kobayashi M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (3): 145–156.
2. Di Lazzaro V. Biological effects of non-invasive brain stimulation. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 116: 367–374.
3. Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126 (6): 1071–1107.
4. Lefaucheur J.P., Andre-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., de Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipovic S.R., Hummel F.C., Jaaskelainen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schonfeldt-Lecuona C., Siebner H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014; 125 (11): 2150–2206.
5. Chung C.L., Mak M.K. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul.* 2016; 9 (4): 475–487.
6. Wang J., Zhou Y., Gan H., Pang J., Li H., Wang J., Li C. Efficacy Towards Negative Symptoms and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2017; 29 (2): 61–76.
7. Li Y., Qu Y., Yuan M., Du T. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with aphasia after stroke: A meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2015; 47 (8): 675–681.
8. Soleimani R., Jalali M.M., Hasandokht T. Therapeutic impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tinnitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 273 (7): 1663–1675.
9. Knijnik L.M., Dussan-Sarria J.A., Rozisky J.R., Torres I.L., Brunoni A.R., Fregni F., Caumo W. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2016; 16 (3): 294–304.
10. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Назарова М.А., Гнездицкий В.В., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в постинсультной реабилитации: рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015; 9 (4): 49–56.
11. Добрушина О.Р., Сидякина И.В., Лядов К.В., Шаповаленко Т.В., Синецын В.Е., Мершина Е.А., Печенкова Е.В., Казымаев С.А., Румишская А.Д. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации травматического повреждения лобных долей головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014; 8 (3): 30–36.
12. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120 (12): 2008–2039.

13. *Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S.* The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 336–346.
14. *Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А.* Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Невроно-мышечные болезни.* 2017; 7 (2): 21–36.
15. *Wassermann E.M.* Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 108 (1): 1–16.
16. *Gillick B.T., Rich T., Chen M., Meekins G.D.* Case report of vasovagal syncope associated with single pulse transcranial magnetic stimulation in a healthy adult participant. *BMC Neurol.* 2015; 15: 248.
17. *Hadar A.A., Makris S., Yarrow K.* Single-pulse TMS related syncopal spell in a healthy subject. *Brain Stimul.* 2012; 5 (4): 652–653.
18. *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; 117 (2): 455–471.
19. *Kesar T.M., McDonald H.S., Eicholtz S.P., Borich M.R.* Case Report of Syncope During a Single Pulse Transcranial Magnetic Stimulation Experiment in a Healthy Adult Participant. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 471–472.
20. *Makovac E., Thayer J.F., Ottaviani C.* A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74 (Pt B): 330–341.
21. *Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwala R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C.* Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke.* 2009; 40 (1): 309–312.
22. *Vernieri F., Maggio P., Tibuzzi F., Filippi M.M., Pasqualetti P., Melgari J.M., Altamura C., Palazzo P., Di Giorgio M., Rossini P.M.* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120 (6): 1188–1194.
23. *Vernieri F., Altamura C., Palazzo P., Altavilla R., Fabrizio E., Fini R., Melgari J.M., Paolucci M., Pasqualetti P., Maggio P.* 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation increases cerebral vasomotor reactivity: a possible autonomic nervous system modulation. *Brain Stimul.* 2014; 7 (2): 281–286.
24. *Maizey L., Allen C.P., Dervinis M., Verbruggen F., Varnava A., Kozlov M., Adams R.C., Stokes M., Klemen J., Bungert A., Hounsell C.A., Chambers C.D.* Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2013; 124 (3): 536–544.
25. *Anderson B.S., Kavanagh K., Borckardt J.J., Nahas Z.H., Kose S., Lisanby S.H., McDonald W.M., Avery D., Sackeim H.A., George M.S.* Decreasing procedural pain over time of left prefrontal rTMS for depression: initial results from the open-label phase of a multi-site trial (OPT-TMS). *Brain Stimul.* 2009; 2 (2): 88–92.
26. *Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B.* A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008; 11 (1): 131–147.
27. *Galletly C., Gill S., Rigby A., Carnell B.L., Clarke P.* Assessing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Major Depressive Disorder Using Computerized Cognitive Testing. *J. ECT.* 2016; 32 (3): 169–173.
28. *Lage C., Wiles K., Shergill S.S., Tracy D.K.* A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2016; 123 (12): 1479–1490.
29. *Remue J., Baeken C., De Raedt R.* Does a single neurostimulation session really affect mood in healthy individuals? A systematic review. *Neuropsychologia.* 2016; 85: 184–198.

## SAFETY AND TOLERABILITY OF DIFFERENT PROTOCOLS OF HIGH-FREQUENCY RHYTHMIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

I.S. Bakulin<sup>1</sup>, A.G. Poydasheva<sup>1</sup>, D.Yu. Lagoda<sup>1</sup>, K.M. Evdokimov<sup>2</sup>,  
A.Kh. Zabirova<sup>2</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>, M.A. Piradov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

e-mail: bakulin@neurology.ru

Rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive method for brain stimulation, widely used in the treatment of various diseases and in research. In this regard, the problems of rTMS safety and tolerability are becoming especially relevant. Most studies describe only serious side effects of rTMS, which, in fact, are extremely rare. Other side effects which affect rTMS tolerability have been studied to a much lesser extent.

The objective of the study is to examine all side effects which occur during and after rTMS sessions through prospective open observation of patients and healthy volunteers.

**Materials and Methods.** Using standardized questionnaires, the authors analyzed the incidence of side effects during high-frequency rTMS and within 24 hours after the procedure in 51 patients with various diseases of the nervous system and in 11 healthy volunteers.

**Results.** The overall frequency of side effects was 59.5 % during stimulation and 50.2 % within 24 hours after the procedure. Serious side effects, which led to cessation of stimulation were recorded in 5 % of cases (n=3). They were associated with the syncope development (n=1) and severe headache (n=2). During rTMS, the most frequent manifestations of side effects were drowsiness (30.4 %), headache (25.8 %) and facial muscle contraction (14.7 %). Twenty-four hours after rTMS the most common manifestations were headache (15.7 %), mood changes (10.2 %) and mental alertness problems (9.4 %). It was found out, that headache was statistically more frequent at the beginning of the rTMS course. During rTMS, headache is often not so heavy and it is usually throbbing. However, within 24 hours after stimulation headache is usually moderate, pressing or dull.

**Conclusion.** The obtained data confirm the importance of using standardized questionnaires for studying side effects and developing methods for their prevention and relief.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation, non-invasive brain stimulation, safety, tolerance, side effects, headache, syncope.

### References

1. Kobayashi M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (3): 145–156.
2. Di Lazzaro V. Biological effects of non-invasive brain stimulation. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 116: 367–374.
3. Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126 (6): 1071–1107.
4. Lefaucheur J.P., Andre-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., de Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipovic S.R., Hummel F.C., Jaaskelainen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schonfeldt-Lecuona C., Siebner H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014; 125 (11): 2150–2206.
5. Chung C.L., Mak M.K. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul.* 2016; 9 (4): 475–487.

6. Wang J., Zhou Y., Gan H., Pang J., Li H., Wang J., Li C. Efficacy Towards Negative Symptoms and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *Shanghai Arch. Psychiatry*. 2017; 29 (2): 61–76.
7. Li Y., Qu Y., Yuan M., Du T. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with aphasia after stroke: A meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2015; 47 (8): 675–681.
8. Soleimani R., Jalali M.M., Hasandokht T. Therapeutic impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tinnitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 273 (7): 1663–1675.
9. Knijnik L.M., Dussan-Sarria J.A., Rozisky J.R., Torres I.L., Brunoni A.R., Fregni F., Caumo W. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2016; 16 (3): 294–304.
10. Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Nazarova M.A., Gnezditskiy V.V., Suponeva N.A., Chernikova L.A., Piradov M.A. Navigatsionnaya ritmicheskaya transkranial'naya magnitnaya stimulyatsiya v postinsul'tnoy reabilitatsii: randomizirovannoe slepoe platsebo-kontroliruемое issledovanie [Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in poststroke rehabilitation: a randomized, blind, sham-controlled study]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2015; 9 (4): 49–56 (in Russian).
11. Dobrushina O.R., Sidiyakina I.V., Lyadov K.V., Shapovalenko T.V., Sinitsyn V.E., Mershina E.A., Pechenkova E.V., Kazymaev S.A., Rumshiskaya A.D. Navigatsionnaya transkranial'naya magnitnaya stimulyatsiya v reabilitatsii travmaticheskogo povrezhdeniya lobnykh doley golovnogogo mozga [Navigated transcranial magnetic stimulation in the rehabilitation of traumatic damage to the frontal brain lobes]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2014; 8 (3): 30–36 (in Russian).
12. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120 (12): 2008–2039.
13. Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 336–346.
14. Suponeva N.A., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Piradov M.A. Bezopasnost' transkranial'noy magnitnoy stimulyatsii: obzor mezhdunarodnykh rekomendatsiy i novye dannye [Safety of transcranial magnetic stimulation: International guidelines review and recent data]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2017; 7 (2): 21–36 (in Russian).
15. Wassermann E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 108 (1): 1–16.
16. Gillick B.T., Rich T., Chen M., Meekins G.D. Case report of vasovagal syncope associated with single pulse transcranial magnetic stimulation in a healthy adult participant. *BMC Neurol.* 2015; 15: 248.
17. Hadar A.A., Makris S., Yarrow K. Single-pulse TMS related syncopal spell in a healthy subject. *Brain Stimul.* 2012; 5 (4): 652–653.
18. 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; 117 (2): 455–471.
19. Kesar T.M., McDonald H.S., Eicholtz S.P., Borich M.R. Case Report of Syncope During a Single Pulse Transcranial Magnetic Stimulation Experiment in a Healthy Adult Participant. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 471–472.
20. Makovac E., Thayer J.F., Ottaviani C. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74 (Pt B): 330–341.
21. Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwala R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke*. 2009; 40 (1): 309–312.
22. Vernieri F., Maggio P., Tibuzzi F., Filippi M.M., Pasqualetti P., Melgari J.M., Altamura C., Palazzo P., Di Giorgio M., Rossini P.M. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120 (6): 1188–1194.
23. Vernieri F., Altamura C., Palazzo P., Altavilla R., Fabrizio E., Fini R., Melgari J.M., Paolucci M., Pasqualetti P., Maggio P. 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation increases cerebral vasomotor reactivity: a possible autonomic nervous system modulation. *Brain Stimul.* 2014; 7 (2): 281–286.

24. Maizey L., Allen C.P., Dervinis M., Verbruggen F., Varnava A., Kozlov M., Adams R.C., Stokes M., Klemen J., Bungert A., Hounsell C.A., Chambers C.D. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2013; 124 (3): 536–544.
25. Anderson B.S., Kavanagh K., Borekardt J.J., Nahas Z.H., Kose S., Lisanby S.H., McDonald W.M., Avery D., Sackeim H.A., George M.S. Decreasing procedural pain over time of left prefrontal rTMS for depression: initial results from the open-label phase of a multi-site trial (OPT-TMS). *Brain Stimul.* 2009; 2 (2): 88–92.
26. Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008; 11 (1): 131–147.
27. Galletly C., Gill S., Rigby A., Carnell B.L., Clarke P. Assessing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Major Depressive Disorder Using Computerized Cognitive Testing. *J. ECT.* 2016; 32 (3): 169–173.
28. Lage C., Wiles K., Shergill S.S., Tracy D.K. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2016; 123 (12): 1479–1490.
29. Remue J., Baeken C., De Raedt R. Does a single neurostimulation session really affect mood in healthy individuals? A systematic review. *Neuropsychologia.* 2016; 85: 184–198.