



Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии центрального постинсультного болевого синдрома: доказательная база эффективности и перспективы. Обзор

Пойдашева А.Г.* , Зайцевская С.А., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А.

ФГБУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Центральный постинсультный болевой синдром (ЦПИБС) — синдром нейропатической боли, который возникает из-за поражения центральных отделов соматосенсорной системы вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения. До половины пациентов не достигают клинически значимого снижения интенсивности боли при использовании антиконвульсантов и антидепрессантов. Альтернативой фармакотерапии являются технологии нейромодуляции. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) — неинвазивный метод нейромодуляции, основанный на способности переменного магнитного поля высокой индукции возбуждать нейроны стимулируемой зоны. Эффект рТМС опосредован через механизмы, схожие с синаптической пластичностью, а также изменение секреции эндогенных опиоидов и дофамина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЗОРА. Наиболее эффективной и изученной мишенью для стимуляции является первичная моторная кора, контрлатеральная локализации болевого синдрома. Из других исследованных мишеней значимый эффект показан только для вторичной соматосенсорной коры. Эффект показан для высокочастотных протоколов, тогда как низкочастотная стимуляция неэффективна. Длительность эффекта одной сессии может достигать 3 часов, а серии сессий — нескольких недель. Применение поддерживающих сессий позволяет продлить эффект до 1 года. Клинические характеристики болевого синдрома, параметры внутрикорковых взаимодействий, сохранность таламокортикальных путей могут быть использованы в качестве предикторов эффективности рТМС.

ВЫВОДЫ. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция является перспективным и безопасным методом, имеющим обширную доказательную базу эффективности при ЦПИБС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: центральный постинсультный болевой синдром, транскраниальная магнитная стимуляция, неинвазивная стимуляция мозга, нейропатическая боль.

Для цитирования / For citation: Пойдашева А.Г., Зайцевская С.А., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии центрального постинсультного болевого синдрома: доказательная база эффективности и перспективы. Обзор. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(2):82-95. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-82-95>. [Poydasheva A.G., Zaitsevskaya S.A., Bakulin I.S., Suponeva N.A., Piradov M.A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Central Post-Stroke Pain Syndrome: Evidence Base and Prospects. A Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(2): 82-95. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-82-95> (In Russ.)]*

Для корреспонденции: Пойдашева Александра Георгиевна, E-mail: poydasheva@neurology.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Статья получена: 07.03.2023

Поступила после рецензирования: 03.04.2023

Статья принята к печати: 25.04.2023

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Central Post-Stroke Pain Syndrome: Evidence Base and Prospects. A Review

 Alexandra G. Poydasheva *,  Sofiya A. Zaitsevskaya,  Ilya S. Bakulin,  Natalia A. Suponeva,  Michael A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Central post-stroke pain (CPSP) is a neuropathic pain syndrome that results from damage to the central somatosensory system as a result of a cerebral circulation disorder. Up to half of patients do not achieve a clinically significant reduction in pain intensity when using anticonvulsants and antidepressants. Neuromodulation technologies are an alternative to pharmacotherapy. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive neuromodulation method based on the excitation of neurons in the stimulated area induced by a high-induction alternating magnetic field. The effects of rTMS are mediated through synaptic plasticity-like mechanisms, as well as changes in the secretion of endogenous opioids and dopamine.

OBSERVATIONS. The most studied and effective rTMS target is the primary motor cortex contralateral to the localization of pain. Among the other studied targets, a significant effect has been shown only for the stimulation of secondary somatosensory cortex. An effect has been demonstrated for high-frequency protocols, while low-frequency rTMS is not effective. The duration of the effect of one session can reach 3 hours, and a series of sessions — up to several weeks. The use of «maintenance» sessions allows extending the effect up to 1 year. Clinical characteristics of the pain syndrome, parameters of intracortical interactions, and preservation of thalamocortical pathways can be used as predictors of rTMS efficacy.

CONCLUSION. Repetitive transcranial magnetic stimulation is a promising and safe method that has an extensive evidence base of effectiveness in CPSP.

KEYWORDS: central post-stroke pain, transcranial magnetic stimulation, non-invasive brain stimulation, neuropathic pain.

For citation: Poydasheva A.G., Zaitsevskaya S.A., Bakulin I.S., Suponeva N.A., Piradov M.A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Central Post-Stroke Pain Syndrome: Evidence Base and Prospects. A Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(2):82-95. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-2-82-95> (In Russ.).

***For correspondence:** Alexandra G. Poydasheva, E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com, poydasheva@neurology.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Received: 07.03.2023

Revised: 03.04.2023

Accepted: 25.04.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Центральный постинсультный болевой синдром (ЦПИБС) — синдром нейропатической боли, который возникает из-за поражения центральных отделов соматосенсорной системы вследствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения (ишемического или геморрагического) [1]. ЦПИБС оказывает негативное влияние на качество жизни, успешность восстановления, настроение и качество сна пациентов [2].

Впервые клиническая картина развития интенсивного нейропатического болевого синдрома после перенесенного инсульта была описана французскими неврологами Ж. Дежеринотом и Г. Русси в 1906 г. при локализации очага в области таламуса в результате тромбоза таламоколенчатой артерии [3]. Первоначально ЦПИБС был ассоциирован только с поражением таламуса, преимущественно области подушки таламуса, заднелатерального и заднемедиального вентральных ядер [4]. Однако в более поздних работах было описано разви-

тие ЦПИБС при поражении латеральных отделов продолговатого мозга, лентиколо-капсулярной зоны, моста мозга, островковой и соматосенсорной коры [1, 5–7]. Частота развития ЦПИБС в течение года после перенесенного инсульта, по разным данным, составляет от 1 до 35 % [2]. Подобный разброс при анализе различных исследований связан, вероятно, с различными критериями диагностики. Противоречивые данные получены относительно зависимости частоты развития ЦПИБС от генеза инсульта (ишемический или геморрагический) и демографических характеристик пациентов [2, 8, 9]. Время развития синдрома после инсульта также сильно отличается, по данным различных исследователей: чаще всего жалобы на возникновение болевого синдрома возникают в течение полугода после инсульта (41 % случаев), однако возможно и более позднее начало — до 10 лет после нарушения мозгового кровообращения (менее 5 % случаев) [1].

Диагностика ЦПИБС основана на определении синдрома нейропатической боли (см. [10]), возникновение

которого связано по времени с перенесенным НМК, при этом локализация боли соматотопически соответствует локализации поражения структур ЦНС при исключении других возможных причин развития боли (например, спастичности или артропатии плечевого сустава). Несколькими авторами предложены диагностические критерии ЦПИБС (например, [8, 11, 12]). Klit и соавт. (2009) предложил наиболее конкретные критерии, которые разделены на обязательные и поддерживающие (табл. 1) [13].

В качестве основных патогенетических механизмов развития ЦПИБС рассматриваются дезингибирование, центральная сенситизация и нарушение корковых взаимодействий [2]. В 1911 г. Г. Хэдом и Г. Холмсом была предложена гипотеза о роли процессов дезингибирования в патогенезе таламического синдрома, основным постулатом которой является развитие вследствие поражения латеральных ядер таламуса, нарушения механизмов коркового контроля, что ведет к гиперактивности таламуса и повышенной реактивности на стимулы [14]. Позже Craig и соавт. (1998), основываясь на этой теории, предложили идею дезингибирования полимодальной ноцицептивной активности вследствие повреждения латерального спиноталамического пути, связанного через заднелатеральные ядра таламуса с теменной и островковой корой, что приводит к растормаживанию медиального спиноталамического пути, связанного с передней поясной корой [15]. Считается, что потеря термосенсорной интеграции вследствие процессов дезингибирования ассоциировано с развитием жгучих болей, характерных для ЦПИБС [16]. Повреждение структур ЦНС приводит к нейрохимиче-

ским и воспалительным изменениям, которые повышают возбудимость нейронов, что, в свою очередь, лежит в основе центральной сенситизации. Деафферентация и потеря ГАМК-ергических нейронов приводит к растормаживанию таламуса и последующей чрезмерной активации кортикальных областей, отвечающих за обработку болевого сигнала [13, 17]. Спонтанная боль при ЦПИБС ассоциирована с гипервозбудимостью структур таламуса и коры.

Кроме того, у пациентов с ЦПИБС получены убедительные доказательства нарушения взаимодействия между латеральной (сенсорно-дискриминационной) и медиальной (эмоционально-аффективной) болевыми системами: в частности, показано увеличение активности структур таламуса и уменьшение активности поясной коры [18]. Перспективными представляются результаты исследования, показавшего связь локализации поражения конкретных ядер таламуса с развитием ЦПИБС, что может быть использовано для прогнозирования развития ЦПИБС. Максимальная конвергенция областей поражения у пациентов, у которых развился ЦПИБС, находилась в области переднего ядра подушки таламуса, тогда как для отсутствия боли зона конвергенции находилась в области заднелатерального вентрального ядра таламуса [19]. Получены интересные данные о нейрохимических изменениях в структурах, осуществляющих процессинг и обработку болевых стимулов. Например, в исследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии с радиоактивно меченым лигандом опиоидных рецепторов показано, что у пациентов с ЦПИБС значи-

Таблица 1. Критерии диагностики центрального постинсультного болевого синдрома (по [13])

Table 1. Diagnostic criteria for central post-stroke pain (see [13])

Обязательные критерии / Essential criteria	Поддерживающие критерии / Supporting criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Боль в области тела, соматотопически соответствующей поражению ЦНС / Pain in the area of the body that somatotopically corresponds to the CNS lesion • Болевой синдром возникает одновременно с нарушением мозгового кровообращения или с некоторой задержкой во времени / Pain syndrome occurs simultaneously with cerebral circulation disorder or with some time delay • Наличие соответствующего соматотопически области поражения подтвержденного очага поражения в ЦНС с помощью нейровизуализационных методов или положительных либо отрицательных сенсорных симптомов / Presence of a confirmed lesion focus in the CNS corresponding to the somatotopic area of the lesion by neuroimaging techniques or positive or negative sensory symptoms • Исключение других причин, объясняющих болевой синдром / Other causes of pain, such as nociceptive or peripheral neuropathic pain, are excluded or considered highly unlikely 	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие прямой связи с движением, воспалением или другим локальным повреждением тканей / No direct relationship to movement, inflammation, or other local tissue damage • Боль описывается пациентами как жжение, покалывание, болезненный холод, электрический ток или давление / Pain described by patients as burning, tingling, painful cold, electric current, or pressure • Аллодиния или дизестезия при тактильной или холодной стимуляции пораженной области / Allodynia or dysesthesia on tactile or cold stimulation of the affected area

тельно снижено связывание опиоидных рецепторов в задних вентральных ядрах таламуса, околосреднего сером веществе, островковой, вторичной соматосенсорной, задней теменной и поясной коре [20]. С другой стороны, для некоторых из этих зон было продемонстрировано увеличение метаболической активности [21]. Кроме того, неясно, являются ли эти изменения причиной развития ЦПИБС или же следствием реорганизации нейрональных сетей, обеспечивающих восприятие и контроль боли.

На настоящий момент первой линией терапии постинсультного болевого синдрома, согласно IASP (International Association for the Study of Pain — Международная ассоциация по изучению боли), являются фармакологические препараты, в частности антиконвульсанты (прегабалин, габапентин, кармабазепин, ламотриджин), СИОЗС и СИОЗСН (флувоксамин, пароксетин, венлафаксин, дулоксетин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин). Терапия направлена на облегчение, а не на полное купирование болевого синдрома [22]. Однако до половины пациентов не достигают клинически значимого снижения интенсивности болевого синдрома при применении только фармакотерапии вследствие резистентности или развития побочных эффектов [23]. Ограниченные возможности фармакотерапии определяют актуальность поиска альтернативных методов лечения, например неинвазивной стимуляции мозга, к которой относится и ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЗОРА

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — это метод неинвазивной стимуляции мозга, основанный на принципе электромагнитной индукции: при прохождении электрического тока в катушке создается магнитное поле, импульсы которого безболезненно проходят через кости черепа и прилежащие ткани и генерируют электрическое поле, достаточное для возбуждения нейронов стимулируемого участка коры и формирования потенциала действия [24]. Ритмическая ТМС состоит в нанесении серии стимулов с заданной частотой и оказывает модулирующий эффект на активность стимулируемой области. В зависимости от частоты предъявления стимулов обычно рассматривают две классические парадигмы рТМС, оказывающие разнонаправленные эффекты: низкочастотная рТМС (наиболее часто используется частота 1 Гц), состоящая из непрерывной последовательности одиночных стимулов длительностью 10–30 минут, и высокочастотная рТМС (наиболее часто используют дискретные частоты 5, 10 или 20 Гц), состоящая из пачек (трейнов) стимулов, длительностью 2–10 секунд, разделенных паузами от 20 до 50 секунд [25, 26]. Принято считать, что долговременные эффекты рТМС опосредованы через механизмы, сходные с процессами синаптической пластичности. Высокочастотная рТМС индуцирует процессы, сходные с долговременной потенциацией (long-term potentiation; LTP), повышая возбудимость стимулируемой зоны коры, а низкочастотная рТМС — с долговременной депрессией (long-term depression; LTD), снижая возбудимость коры [22, 23, 27].

Помимо процессов, сходных с долговременной потенциацией или депрессией, в контексте противоболевого эффекта рТМС рассматриваются и другие механизмы,

например влияние на церебральный кровоток, потребление кислорода или на секрецию нейротрансмиттеров [28–31]. В исследовании с применением прямой электрической стимуляции коры мозга было продемонстрировано региональное увеличение кровотока в области таламуса, контрлатерального локализации болевого синдрома у пациентов с ЦПИБС, ассоциированное с обезболивающим эффектом [28]. Влияние рТМС на нисходящую антиноцицептивную опиоидергическую систему, а также глутаматные рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) было продемонстрировано в двух исследованиях Ciampi de Andrade и соавт. (2011; 2014), в которых было показано, что на фоне введения налоксона, антагониста опиоидных рецепторов, в первом исследовании, и кетамина, антагониста NMDA-рецепторов, — во втором, наблюдается аналогичное снижение обезболивающего действия рТМС [29, 30]. В других исследованиях было также показано высвобождение дофамина под действием рТМС первичной моторной коры [32, 33].

Обзор возможностей применения рТМС у пациентов с центральным постинсультным болевым синдромом

Возможности нейромодуляции болевого восприятия определяются обширной сетью корковых и подкорковых структур, опосредующих сенсорно-дискриминационный (латеральная система, состоящая из первичной и вторичной соматосенсорной коры), аффективно-мотивационный (медialная система, в состав которой входят таламус, передняя поясная извилина и островковая кора) и когнитивно-эмоциональный компоненты боли. При этом важным лимитирующим фактором является глубинная локализация большинства этих структур, что ограничивает возможности их стимуляции при использовании «стандартного» восьмеркообразного индуктора для ТМС.

Одной из немногих поверхностно расположенных зон, стимуляция которой вызывает центральную модуляцию процессинга болевой чувствительности, является первичная моторная кора (M1). В пионерской работе 1991 г. Tsubokawa и соавт. продемонстрирована возможность подавления боли при эпидуральной стимуляции этой области у пациентов с таламическим синдромом; впоследствии была показана эффективность этого подхода и при других рефрактерных нейропатических болевых синдромах [34, 35]. Точные механизмы, лежащие в основе модулирующего влияния моторной коры на процессинг боли, неизвестны, однако на основе имеющихся данных нейровизуализационных исследований считается, что обезболивающий эффект стимуляции моторной коры опосредован по крайней мере через два механизма: 1) активация перигенуальной поясной и орбитофронтальной областей может модулировать эмоциональную оценку боли; 2) активация околосреднего серого вещества приводит к нисходящему ингибированию структур заднего рога спинного мозга [36].

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция может рассматриваться как неинвазивная альтернатива эпидуральной стимуляции моторной коры. Поиск проводился в базе данных PubMed по запросу *poststroke pain AND rtms*. Далее при оценке резюме статей были ото-

браны те из них, где рассматривалось применение рТМС при ЦПИБС. Публикации, в которых не описан протокол стимуляции (мишень, частота, интенсивность стимуляции, количество сессий за курс) и/или конечные точки, в обзор не включались. Таким образом, в текущий обзор были включены 17 исследований, посвященных применению ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в качестве лечения болевого синдрома у пациентов центральным постинсультным болевым синдромом, резуль-

таты которых были опубликованы в базе данных PubMed (табл. 1).

Основные исследованные мишени для стимуляции

К настоящему времени именно первичная моторная кора использовалась в качестве мишени для стимуляции в большинстве исследований с применением рТМС для лечения как ЦПИБС, так и других болевых синдромов (невралгия тройничного нерва, позвоночно-спинномозговая

Таблица 2. Исследования рТМС у пациентов с ЦПИБС
Table 2. rTMS studies in patients with CPSP

№	Автор, год / Author, year	Дизайн исследования / Study design	Методы оценки боли / Pain assessment	Протокол стимуляции / Stimulation protocol	Результаты / Results
<i>Исследования, в которые были включены только пациенты с ЦПИБС / Studies that included only patients with CPSP</i>					
1	Ojala et al., 2021	РКИ с перекрестным дизайном / Crossover RCT (n = 17)	ЧРС: в течение недели до исследования, до и сразу после рТМС, через 1 месяц после терапии / NRS within a week before the study, before and immediately after rTMS, 1 month later	Мишень / Target: M1, S2 Частота стимуляции / Frequency: 10 Интенсивность / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 10 сессий / 10 sessions	Стимуляция обеих мишеней, а также имитация стимуляции вызывала уменьшение болевого синдрома на 17–20 % непосредственно после окончания стимуляции без значимой разницы между группами / All stimulations showed a short-term effect on pain (17–20 % pain relief), with no difference between M1, S2, or Sham stimulations Только в группе стимуляции S2 сохранялся статистически значимый эффект через 1 мес. / Only rTMS targeted to S2 resulted in a significant pain intensity reduction in 1 month
2	Zhao et al., 2021	РКИ с параллельным дизайном / Parallel RCT (n = 38)	ЧРС, опросник боли МакГилла до, через 3 дня, 1 неделю, 2 недели, 3 недели после рТМС / NRS, McGill Pain Questionnaire before, 3 days, 1 week, 2 weeks, 3 weeks after rTMS	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 10 Интенсивность / Intensity: 80 % МП (пораженное полушарие) или 100 % МП (непораженное полушарие) / 80 % RMT (affected hemisphere) or 100 % RMT (unaffected hemisphere) Длительность / Duration: 18 сессий / 18 sessions	Значимое снижение интенсивности боли по обоим шкалам в основной группе, максимально на 7-й день / Significant decrease in pain intensity on both scales in the active group, maximum on the 7th day В группе имитации стимуляции отсутствие значимого эффекта / No significant effect in the sham stimulation group
3	Lin et al., 2018	ОИ / ОТ (n = 7)	ВАШ до и после рТМС, далее через 2, 4, 6, 8 недель / VAS before and after rTMS, then in 2, 4, 6, 8 weeks	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 10 Интенсивность / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 10 сессий / 10 sessions	Значимое снижение интенсивности боли (от 25,0 % до 66,7 %) продолжительностью до 8 недель / Significant reduction in pain intensity (from 25.0 % to 66.7 %) lasting up to 8 weeks
4	Kobayashi et al., 2015	ОИ / ОТ (n = 18)	ВАШ до начала и после каждой сессии рТМС / VAS before and after each rTMS session	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 5 Интенсивность / Intensity: 90 % АМП / 90 % АМТ Длительность / Duration: 1 этап: 2 сессии, 2 этап — 12 сессий / Stage 1: 2 sessions, Stage 2 — 12 sessions	1-й этап: значимое снижение балла по ВАШ после активной стимуляции, по сравнению с имитацией стимуляции / Stage 1: a significant decrease in the VAS score after active stimulation compared to sham stimulation 2-й этап: значимое снижение баллов по ВАШ начиная с 3-й недели стимуляции / Stage 2: a significant decrease in VAS scores from the third week of stimulation
5	de Oliveira et al., 2014	РКИ с параллельным дизайном / Parallel RCT (n = 21)	ВАШ до начала стимуляции, после каждой сессии, далее через 1, 2, 4 недели / VAS before stimulation, after each session, then after 1, 2, 4 weeks	Мишень / Target: левая ДЛПФК / left DLPFC Частота стимуляции / Frequency: 10 Интенсивность / Intensity: 120 % МП / 120 % RMT Длительность / Duration: 10 сессий / 10 sessions	Отсутствие значимого отличия динамики интенсивности боли в основной группе, по сравнению с контролем во всех временных точках / No significant difference in the dynamics of pain intensity in the active group compared to sham at all time points

№	Автор, год / Author, year	Дизайн исследования / Study design	Методы оценки боли / Pain assessment	Протокол стимуляции / Stimulation protocol	Результаты / Results
6	Hasan et al, 2014	ОИ / OT (n = 14)	ЧРС ежедневно за 7 дней до начала рТМС и после рТМС еженедельно / NRS daily 7 days before rTMS and weekly after rTMS	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 10 Интенсивность / Intensity: 80–90 % МП / 80–90 % RMT Длительность / Duration: 5 сессий / 5 sessions	Значимое снижение интенсивности в среднем на 10 %, сохранявшееся до 4 недель. Один пациент отметил усиление боли / Significant decrease in intensity by an average of 10 %, which persisted up to 4 weeks. One patient reported increased pain
7	Matsumura et al, 2013	РКИ с перекрестным дизайном / Crossover RCT (n = 20)	ВАШ до и после рТМС, далее через 60, 120, 180, 240, 300 мин и 24 часа / VAS before and after rTMS, then in 60, 120, 180, 240, 300 minutes and 24 hours	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 5 Интенсивность / Intensity: 100 % МП (непораженное полушарие) / 100 % RMT (unaffected hemisphere) Длительность / Duration: 1 сессия / 1 session	Значимое снижение интенсивности боли в активной группе, по сравнению с имитацией стимуляции длительностью до 300 мин / Significant reduction in pain intensity in the active group compared to sham stimulation up to 300 minutes Снижение оценки по ВАШ более чем на 30 % у 11 из 20 пациентов / Decreased VAS score by more than 30 % in 11 (55 %) of 20 patients
8	Hosomi et al., 2013 (a)	ОИ / OT (n = 21)	ВАШ до и после рТМС / VAS before and after rTMS	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 5 Интенсивность / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 1 сессия / 1 session	У 8 из 21 пациента снижение боли не менее 30 % / Decreased VAS score by more than 30 % in 8 of 21 patients
9	Ohn et al, 2012	ОИ / OT (n = 22)	ВАШ до начала терапии, после 5 дней и через 2 недели / VAS before rTMS, in 5 days and 2 weeks	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 10 Интенсивность / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 5 сессий / 5 sessions	У 14 пациентов терапия эффективна, у 8 – нет / rTMS is effective in 14 of 22 patients Значимое снижение интенсивности боли длительностью до 2 недель / Significant reduction in pain intensity lasting up to 2 weeks Эффект связан с целостностью таламокортикального тракта / The effect is associated with the integrity of the thalamocortical tract
10	Goto et al. 2008	ОИ / OT (n = 17)	ВАШ до и после рТМС / VAS before and after rTMS	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 5 Интенсивность / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 1 сессия / 1 session	У 8 из 21 пациента снижение боли превышает 30 %, у одного пациента — усиление боли / In 8 of 21 patients pain reduction was more than 30 %, in one patient pain worsened Эффект связан с целостностью таламокортикального и кортикоспинального трактов / The effect is associated with the integrity of the thalamocortical and corticospinal tract

Исследования, в которые были включены пациенты с различными синдромами нейропатической боли, включая ЦПИБС / Studies that included patients with various neuropathic pain syndromes, including CPSP

1	Galhardoni et al., 2019	РКИ с параллельным дизайном / Parallel RCT (n = 98)	ЧРС: до начала рТМС, после 5 сессий, далее — после 4-й, 8-й, 12-й недели / NRS before rTMS, after 5 sessions, then after the 4th, 8th, 12th weeks	Использована глубокая рТМС (deep rTMS) Мишень / Target: PSI, ACC Частота стимуляции / Frequency: 10 Интенсивности / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 16 сессий / 16 sessions	Значимых отличий в изменении болевого синдрома между группами не показано ни в одной временной точке / No significant differences in the pain intensity between groups at any time point В группе активной стимуляции ACC: значимое снижение тревожности / Significant reduction in anxiety in the active ACC stimulation В группе активной PSI: значимое изменение порогов температурной чувствительности / Significant change in temperature sensitivity thresholds in the active PSI group
2	Quesada et. al, 2018	ОИ / OT (n = 71)	Процент снижения интенсивности боли (%R), длительность снижения боли (DPR), ЧРС / Percentage of pain reduction (%R), duration of pain reduction (DPR), NRS	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 20 Интенсивности / Intensity: 80 % МП / 80 % RMT Длительность / Duration: 15 сессий / 15 sessions	В среднем после первых 4 сеансов снижение боли составило 28 %, а длительность противоболевого эффекта — 11 дней / On average, pain reduction was 28 % after the first 4 sessions, and the duration of the analgesic effect was 11 days У 43 из 71 пациента интенсивность боли уменьшилась более чем на 30 % / In 43 of 71 patients, pain intensity decreased by more than 30 %

№	Автор, год / Author, year	Дизайн исследования / Study design	Методы оценки боли / Pain assessment	Протокол стимуляции / Stimulation protocol	Результаты / Results
3	Hosomi et al., 2013(b)	РКИ с перекрестным дизайном / Crossover RCT (n = 64)	ВАШ, опросник боли МакГилла за день до рТМС, далее ежедневно до 29-го дня / VAS, McGill Pain Questionnaire the day before rTMS, then daily — until the 29th day	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 5 Интенсивность / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 10 сессий / 10 sessions	Значимый краткосрочный обезболивающий эффект (в день стимуляции) в активной группе по сравнению с имитацией стимуляции без эффекта накопления / Significant short-term analgesic effect (on the day of stimulation) in the active group compared to sham stimulation without accumulation effect
4	Saitoh et al., 2007	РКИ с перекрестным дизайном / Crossover RCT (n = 13)	ВАШ до и после рТМС (через 15, 30, 60, 90 и 180 мин) / VAS before and after rTMS (in 15, 30, 60, 90 and 180 minutes)	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 1, 5 10 Интенсивность / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 1 сессия / 1 session	Стимуляции с частотой 5 и 10 Гц значительно уменьшают выраженность болевого синдрома по сравнению с имитацией стимуляции с длительностью эффекта не менее 180 мин / 5 Hz and 1-Hz stimulations significantly reduce pain level compared to sham stimulation with an effect duration of at least 180 minutes Эффект стимуляции с частотой 1 Гц незначим при сравнении с имитацией стимуляции / 1 Hz stimulation had no significant effect compared to sham Группа с ЦПИБС: значимое уменьшение выраженности болевого синдрома по сравнению с имитацией стимуляции, только сразу после рТМС / CPSP group: significant reduction of pain intensity compared to sham stimulation only immediately after rTMS
5	Hirayama et al., 2006	РКИ с перекрестным дизайном / Crossover RCT (n = 20)	ВАШ до и после рТМС (через 15, 30, 60, 90 и 180 мин) / VAS before and after rTMS (in 15, 30, 60, 90 and 180 minutes)	Мишень / Target: M1, S1, preM, SMA Частота стимуляции / Frequency: 5 Интенсивность / Intensity: 90 % МП / 90 % RMT Длительность / Duration: 1 сессия / 1 session	Значимый эффект, продолжительностью до 3 ч, только после стимуляции M1 Эффект при стимуляции других мишеней незначим, по сравнению с имитацией стимуляции / Significant effect, lasting up to 3 hours is shown only after M1 stimulation Effect is not significant compared to sham stimulation when stimulating other targets
6	Khedr et al., 2005	РКИ с параллельным дизайном / Parallel RCT (n = 48)	ВАШ до начала, после 1-, 4- и 5-й сессий рТМС и через две недели / VAS before, after 1st, 4th and 5th rTMS sessions and two weeks later	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 20 Интенсивность / Intensity: 80 % МП / 80 % RMT Длительность / Duration: 5 сессий / 5 sessions	Значимое снижение интенсивности боли в группе активной стимуляции по сравнению с имитацией стимуляции, в течение не менее 2 недель после окончания стимуляции / Significant reduction in pain intensity in the active group compared to sham stimulation for at least 2 weeks
7	Lefaucheur et al., 2001	РКИ с перекрестным дизайном / Crossover RCT (n = 14)	ВАШ с 1 по 12 день после рТМС / VAS from days 1 to 12 after rTMS	Мишень / Target: M1 Частота стимуляции / Frequency: 10 Интенсивность / Intensity: 80 % МП / 80 % RMT Длительность / Duration: 1 сессия / 1 session	Значимое снижение интенсивности болевого синдрома в группе активной стимуляции по сравнению с имитацией стимуляции, длительностью до 8 дней. Снижение суточного балла по ВАШ более чем на 30 % у 8 из 14 пациентов после активной стимуляции / Significant reduction in pain intensity in the active group compared to sham stimulation for up to 8 days. A decrease in the daily VAS score by more than 30 % was observed in 8 of 14 patients in after active stimulation

Примечание: АМП — активный моторный порог, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ДЛПФК — дорсомателлярная префронтальная кора, M1 — первичная моторная кора, МП — моторный порог покоя, ОИ — открытое исследование, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ЧРШ — числовая рейтинговая шкала, АСС — передняя поясная кора, preM — премоторная кора, PSI — задняя верхняя островковая область, SMA — дополнительная моторная кора, S1 — первичная соматосенсорная кора, S2 — вторичная соматосенсорная кора.
Note: ACC — anterior cingulate cortex, AMT — active motor threshold, DLPFC — dorsolateral prefrontal cortex, M1 — primary motor cortex, NRS — numeric rating scale, OT — open trial, preM — premotor cortex, PSI — posterior superior insula, RCT — randomized controlled study, RMT — resting motor threshold, SMA — supplementary motor area, preM — primary somatosensory cortex, S2 — secondary somatosensory cortex, VAS — visual analog scale.

травма, радикулопатия, фибромиалгия и другие), например [44, 52, 54, 55]. Помимо первичной моторной коры опубликованы единичные исследования эффективности рТМС других зон, участвующих в процессинге болевой чувствительности или аффективной оценке болевых

стимулов, таких как первичная и вторичная соматосенсорная кора, премоторная и дополнительная моторная кора, дорсолатеральная префронтальная кора, задняя верхняя островковая область и передняя поясная кора (рис. 1).

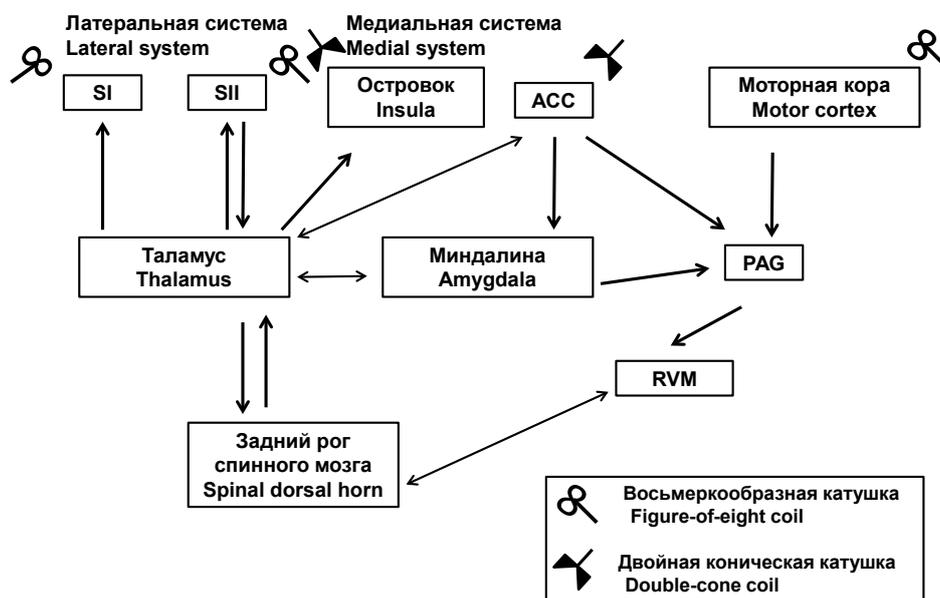


Рис. 1. Схема взаимоотношения корковых и подкорковых структур, участвующих в процессинге и обработке боли, модуляция которых с помощью рТМС изучалась у пациентов с ЦПИБС (по [36] с изм.)

Fig. 1. Scheme of the interrelation between cortical and subcortical structures involved in pain processing, the modulation of which by rTMS was studied in patients with CPSP (according to [36], rev.)

Примечание: ACC — передняя поясная кора, PAG — околотоводное серое вещество, RVM — ростральная вентромедиальная область продолговатого мозга, SI — первичная соматосенсорная кора, SII — вторичная соматосенсорная кора.

Note: ACC — anterior cingulate cortex, PAG — periaqueductal gray matter, RVM — rostral ventromedial medulla, SI — primary somatosensory cortex, SII — secondary somatosensory cortex.

Для выбора мишени непосредственно в границах моторной коры предложены две основные стратегии: стимуляция коркового двигательного представительства региона локализации боли или стимуляция коркового двигательного представительства кисти вне зависимости от локализации болевого синдрома [56]. В контексте исследований эффективности рТМС при ЦПИБС в разных работах использованы обе стратегии, например: в работах Hasan и соавт. (2014) [43] и Kobayashi и соавт. (2015) [41] для стимуляции использовались зона кисти и зона ноги, а в работе Hosomi и соавт. (2013b) [49] и зона лица (в зависимости от локализации максимально интенсивной боли), тогда как в работах Khedr и соавт. (2005) [52] и Quesada и соавт. (2018) [40] всем пациентам проводилась стимуляция зоны кисти. Следует отметить, что использование зон, соматотопически соответствующих локализации боли, в ряде случаев затруднено вследствие невозможности регистрации достоверного ВМО (например, при стимуляции зоны лица или ноги), а также из-за болевых пароксизмов, провоцируемых сокращениями мышц в зоне боли. При этом значимых отличий в эффективности того или иного подхода не отмечено. Предложен подход, предполагающий во всех случаях начинать стимуляцию с двигательной зоны кисти, в дальнейшем

при отсутствии клинического эффекта мишень для стимуляции может быть смещена вдоль моторной полоски более латерально или медиально (зона лица и ноги соответственно), в зависимости от локализации болевого синдрома [25].

Опубликовано также несколько работ, исследовавших эффективность стимуляции немоторных мишеней. В наиболее ранней работе Nigamta и соавт. (2006) была исследована эффективность одной сессии стимуляции первичной моторной, первичной соматосенсорной, премоторной и дополнительной моторной коры, при этом значимый эффект был показан только для стимуляции зоны M1. Проводились попытки модуляции аффективного компонента хронического болевого синдрома: исследование de Oliveira и соавт. (2014) не показало значимого анальгетического эффекта 10 сессий высокочастотной стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры левого полушария, по сравнению с имитацией стимуляции у пациентов с ЦПИБС. Другим многообещающим подходом к выбору мишени может стать использование так называемой глубокой рТМС (deep rTMS), позволяющей стимулировать не только поверхностно расположенные, но и глубокие зоны мозга. В исследовании Galhardoni и соавт. (2019) с применением специального индуктора в качестве ми-

шеней использовались задняя верхняя островковая область и передняя поясная кора, при этом проводилось 16 сессий стимуляции (бустер в виде 5 последовательных ежедневных сессий, за которыми следовала поддерживающая фаза в виде 11 сессий 1 раз в неделю). В данном исследовании на смешанной группе пациентов, включавших пациентов с ЦПИБС, ни для одной из вышеназванных мишеней не было показано значимого противоболевого эффекта, однако стимуляция поясной коры была ассоциирована с уменьшением тревожности, а стимуляция островковой коры — со снижением порогов температурной чувствительности [48]. Единственной альтернативной мишенью, для стимуляции которой продемонстрирована клиническая эффективность, является вторичная соматосенсорная кора (S2): в недавнем РКИ, проведенном Ojala и соавт. (2021), показано, что только в группе стимуляции зоны S2, но не в группах стимуляции M1 и имитации стимуляции, значимый обезболивающий эффект сохранялся через 1 месяц после окончания 10 сессий рТМС. Важно отметить, что в данном исследовании непосредственно после окончания сессий стимуляции во всех трех группах был отмечен эффект без значимой разницы между группами, что указывает на высокую значимость эффекта плацебо для данного инструментального воздействия при этой патологии [37].

Иные характеристики протокола стимуляции: частота, интенсивность

Были исследованы эффекты рТМС с использованием различной частоты стимуляции. В подавляющем большинстве работ использовалась высокочастотная рТМС, что согласуется с современными представлениями о возможности модуляции боли при активации первичной моторной коры. В РКИ Saitoh и соавт. (2007) было показано, что 1 сессия низкочастотной рТМС (частота стимуляции — 1 Гц) первичной моторной коры не оказывает значимого эффекта на выраженность болевого синдрома, по сравнению с имитацией стимуляции у пациентов с различными видами нейропатической боли, включая ЦПИБС. В том же исследовании было продемонстрировано, что 1 сессия высокочастотной рТМС (использовались частоты 5 и 10 Гц) оказывает значимый анальгетический эффект длительностью не менее 3 часов [50]. В двух крупных РКИ была подтверждена эффективность применения рТМС с частотой 5 Гц, при этом в исследовании Matsumura и соавт. (2013) исследовался эффект одиночной сессии [44], тогда как в исследовании Nosomi и соавт. (2013b) проводилось 10 последовательных сессий стимуляции [49]. Также в РКИ показана эффективность применения рТМС с частотой 10 Гц: как одной сессии [53], так и 18 последовательных сессий [38]. Наконец, проводились исследования с использованием частоты 20 Гц: показан значимый обезболивающий эффект серии сессий на смешанной группе пациентов, включавших пациентов с ЦПИБС в РКИ [52], и открытом исследовании [40]. В целом, необходимо отметить, что на настоящий момент не существует четкой гипотезы дифференциации физиологических эффектов различных дискретных частот, используемых в контексте высокочастотной рТМС, а также различных паттернов стимуляции (дли-

на трейна стимулов и межтрейнового интервала). В единственном исследовании, где проводилось прямое сопоставление эффективности 1 сессии высокочастотной рТМС первичной моторной коры с частотами 5 и 10 Гц, данные о наличии значимых отличий эффектов не представлены, однако авторы отмечают, что длительность клинически значимого эффекта (снижение интенсивности боли более чем на 30 % от исходного по визуальной аналоговой шкале) больше при стимуляции с частотой 10 Гц [50].

Помимо частоты стимуляции, важной составляющей протокола, определяющей эффективность и безопасность, является интенсивность стимуляции. В абсолютном большинстве работ использовалась подпороговая стимуляция с интенсивностью 80–90 % моторного порога покоя, например [37, 48, 49, 52]. Одной из технических проблем у пациентов с ЦПИБС может являться отсутствие вызванных моторных ответов (ВМО) в пораженном полушарии вследствие поражения кортикоспинального тракта (КСТ) и, соответственно, невозможность определения моторного порога. В ряде исследования для таких случаев предложено в качестве интенсивности использовать 100 % моторного порога покоя в непораженном полушарии [38, 44]. Лишь в одном исследовании, не продемонстрировавшем значимого анальгетического эффекта, применялась надпороговая стимуляция с интенсивностью 120 % моторного порога покоя [42]. Однако в качестве мишени в данном исследовании была использована дорсолатеральная префронтальная кора, для которой использование подобной интенсивности продемонстрировало высокую эффективность и безопасность у пациентов с депрессивными расстройствами.

Все проведенные исследования могут быть разделены на изучение эффектов одиночной сессии рТМС и оценку кумулятивного эффекта серии сессий рТМС. Большое значение, прежде всего для клинического применения, имеет не только собственно наличие обезболивающего эффекта рТМС, но также его длительность. В наиболее ранних РКИ на смешанных группах пациентов, включавших пациентов с ЦПИБС, был показан значимый обезболивающий эффект одиночной сессии длительностью от 3 часов до 8 дней [50, 51, 53]. В более позднем РКИ у пациентов только с ЦПИБС продолжительность эффекта одной сессии длилась до 5 часов [44]. Результаты исследований кумулятивного эффекта серии сессий рТМС достаточно противоречивы, что, вероятно, обусловлено различиями в применявшихся протоколах (общее количество сессий, частота стимуляции, когорты пациентов и др.). В РКИ, включавшем пациентов с ЦПИБС и невралгией тройничного нерва, был показан значимый анальгетический эффект высокочастотной стимуляции зоны M1, длившийся не менее двух недель [52]. При этом в более позднем РКИ, с еще более гетерогенной выборкой пациентов, помимо пациентов с ЦПИБС, включавшей пациентов с травматической болезнью спинного мозга, повреждениями корешков, фантомными болями, повреждениями периферических нервов, было продемонстрировано отсутствие эффекта накопления [49]. В недавнем РКИ, включавшем только пациентов с ЦПИБС, показана эффективность 18 сессий стимуля-

ции, однако оценка продолжительности эффекта не проводилась [38]. Наконец, опубликовано несколько открытых исследований, где продемонстрирована длительность эффекта (снижение боли более чем на 30 % от исходного уровня) 5 или 10 сессий рТМС до 4 и 8 недель соответственно [39, 43]. В России по данной теме опубликовано лишь несколько публикаций, представляющих собой серии клинических наблюдений [56, 57]. В работе А. Червякова и соавт. (2013) продемонстрирована эффективность 10 сессий высокочастотной (10 Гц) рТМС зоны М1 у двух пациентов, при этом эффект сохранялся в течение 3–4 месяцев [56]. В другом исследовании показано отсутствие клинически значимого эффекта у пациентов с ЦПИБС при применении высокочастотной рТМС на зоны моторной, премоторной коры или их стыка [57].

Алгоритмы длительного поддержания эффекта

Принимая во внимание хроническое течение ЦПИБС, в последнее время обсуждается проведение «поддерживающих» сессий рТМС, которые позволяли бы продлевать эффект в течение длительного времени. Lefaucheur J.P. и Nguyen J.P. (2019) предложили алгоритм для применения рТМС с целью лечения хронического болевого синдрома без уточнения конкретной нозологической единицы, в частности было предложено на первом этапе оценивать эффект рТМС после проведения 6–7 сессий, так называемой «фазы индукции эффекта» или «бустерной фазы», и, при наличии клинически значимого ответа на стимуляцию, на втором этапе переходить к «фазе поддержания», которая заключается в проведении сессий 2 раза в неделю в течение одной недели, далее — 1 раз в неделю на 4-й и 6-й неделях и далее — 1 раз в месяц [25]. При этом возможна модификация «расписания» симуляций в зависимости от индивидуальной длительности эффекта. Применимость подобной схемы была продемонстрирована, например, в крупном исследовании, включавшем 37 пациентов с ЦПИБС, а также пациентов с рассеянным склерозом, сирингомиелией, травмой спинного мозга и плечевого сплетения [40]. В качестве «фазы индукции» проводилось 4 сессии рТМС в последовательные дни, а далее — 15 сессий с периодичностью 1 раз в течение 3–4 недель с общей длительностью курса 1 год. При этом противоболевой эффект, достигнутый после первой фазы, сохранялся в течение года. В другом исследовании, включавшем только пациентов с ЦПИБС, проводилось 12 сессий высокочастотной рТМС первичной моторной коры с периодичностью 1 раз в неделю, при этом значимый обезболивающий эффект отмечался начиная с третьей недели [41]. Следует отметить, что дизайн данного открытого исследования гибридный, так как «фаза индукции эффекта» отсутствовала.

Наконец, в крупном РКИ, проводившемся у пациентов с ЦПИБС и травматической болезнью спинного мозга, в «фазу индукции» проводилось 5 последовательных сессий рТМС, а «поддерживающая» фаза была представлена 11 сессиями с периодичностью 1 раз в неделю [48]. В данном исследовании не было показано значимого обезболивающего эффекта ни в один из временных отсчетов, что, вероятно, связано с выбором

альтернативной мишени и не позволяет оценивать эффективность подхода в целом. Таким образом, к настоящему моменту полученные данные недостаточны для четкого суждения об эффективности поддерживающих сессий и алгоритма выбора их периодичности, а этот подход требует дальнейшего изучения.

С учетом высокой вариабельности эффекта и гетерогенности популяции пациентов (локализация очага, интенсивность болей, наличие других сенсорных симптомов) актуальной является задача поиска предикторов эффективности рТМС, то есть отбора пациентов, у которых ожидается высокий или, напротив, низкий клинический эффект стимуляции. В данном направлении опубликовано несколько работ, исследовавших возможности использования нейровизуализационных, нейрофизиологических и клинических данных для прогноза ответа на терапию. В исследовании Kobayashi и соавт. (2015) предпринята попытка прогнозирования эффектов рТМС в зависимости от клинической картины заболевания, в частности продемонстрировано, что у пациентов с тяжелой дизестезией эффект рТМС был меньше, чем у пациентов без признаков дизестезии [41]. В работе Hosomi и соавт. (2013) была исследована связь возбудимости коры и внутрикорковых взаимодействий и эффекта рТМС при ЦПИБС: у пациентов, ответивших на терапию, на исходном уровне внутрикорковая фасилитация (ICF — intracortical facilitation) была ниже, чем у пациентов, не ответивших на терапию, и здоровых добровольцев, и значимо увеличилась после проведения рТМС [45]. Считается, что ICF отражает глутаматергическую нейротрансмиссию интернейронов моторной коры. При этом снижение ICF не было ассоциировано с собственно поражением моторной коры или препаратами, которые принимали пациенты с целью лечения болевого синдрома. Существенных различий в значении моторного порога между респондерами и нереспондерами выявлено не было.

Таким образом, авторы предполагают, что пациенты с исходно низкой ICF являются хорошими кандидатами для проведения рТМС [45]. Другим возможным предиктором ответа на рТМС является сохранность проводящих путей, и в частности, таламотортикального тракта при исследовании трактографии (DTI — diffusion-tensor imaging). В исследованиях Goto и соавт. (2008) [47] и Ohn и соавт. (2012) [46] продемонстрировано, что противоболевой эффект как одной сессии высокочастотной рТМС первичной моторной коры, так и кумулятивный эффект пяти сессий ассоциирован с целостностью таламотортикального тракта. Наконец, перспективным может стать стратификация пациентов, в зависимости от имеющихся у них генетических полиморфизмов. Определенным шагом в этом направлении могут стать результаты РКИ Ojala и соавт. (2021), где было показано, что у пациентов с ЦПИБС, имеющих гомозиготный генотип DRD2, характеризующий связывающий потенциал дофаминового рецептора D2 в скорлупе, эффект рТМС был значимо выше, по сравнению с пациентами с другими генотипами, что также косвенно подтверждает роль модуляции секреции нейротрансмиттеров в развитии противоболевого эффекта рТМС [37].

Безопасность и место в клинических рекомендациях

Согласно рекомендациям международной группы экспертов по применению терапевтической ТМС, применение высокочастотной рТМС первичной моторной коры при хронических болевых синдромах имеет наивысший уровень доказанности эффекта А [58]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению невропатической боли российского общества по изучению боли рекомендации по применению 5–10 сессий рТМС с частотой 5–20 Гц в течение 1–2 недель при ЦПИБС, болевых полинейропатиях, позвоночно-спинномозговой травме имеют силу В и класс доказательности II [59]. В целом, спектр и частота нежелательных явлений рТМС у пациентов с инсультом сопоставим с таковым при других заболеваниях, при которых применяются похожие протоколы и мишени для стимуляции, и представлен в основном неприятными ощущениями и болью в области стимуляции, а также легкой и умеренной головной болью, развивающейся после окончания стимуляции [60]. Однако, несмотря на благоприятный профиль переносимости и низкую частоту нежелательных явлений рТМС, наличие структурного дефекта вследствие перенесенного инсульта увеличивает риск ТМС-индуцированных судорожных приступов [61]. В частности, в литературе описан один случай ТМС-индуцированного судорожного приступа у пациентки с ЦПИБС, развившийся непосредственно во время проведения высокочастотной стимуляции моторной коры пораженного полушария [62]. Приступ прервался спонтанно без дополнительного введения лекарственных препаратов. Никаких дополнительных факторов риска развития приступа у пациентки не отмечалось, а характеристики использованного протокола соответствовали критериям безопасности [63]. Таким образом, при при-

менении в клинической практике следует учитывать потенциальную возможность развития как легких, так и серьезных нежелательных явлений. Важно отметить, что с учетом многолетнего мирового опыта клинического применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции частота развития приступов при соблюдении критериев безопасности является низкой и составляет 0,31 случая на 10 000 процедур [64].

Выводы

Согласно имеющимся литературным данным, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция является перспективным и безопасным методом, оказывающим умеренный обезболивающий эффект у пациентов с центральным постинсультным болевым синдромом. Продемонстрирован как немедленный эффект от 1 сессии, так и кумулятивный эффект после серии сессий стимуляции. Наиболее доказана эффективность протокола высокочастотной стимуляции (частоты 5, 10 или 20 Гц) первичной моторной коры (зона кисти или зона, соматотопически соответствующая зоне максимальной интенсивности болевого синдрома). Разрабатываются пролонгированные протоколы, которые позволят увеличить длительность эффектов рТМС с помощью использования поддерживающих сессий, при этом существует возможность удлинения эффекта до 1 года. Кроме того, активно исследуются новые мишени для стимуляции, в частности зоны, ассоциированные с процессингом и аффективной обработкой болевых сигналов, однако пока наибольшей доказанностью обладает эффективность стимуляции зоны М1. Наконец, разрабатываются мультимодальные предикторы эффективности рТМС, которые позволят отбирать пациентов с вероятным высоким ожидаемым эффектом рТМС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пойдашева Александра Георгиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы неинвазивной нейромодуляции, Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии».

E-mail: poydasheva@neurology.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Зайцевская Софья Александровна, врач-ординатор, ФГБНУ «Научный центр неврологии».

E-mail: sona-zait@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6889-5363>

Бакулин Илья Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель группы неинвазивной нейромодуляции, Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии»

E-mail: bakulinilya@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Супонева Наталья Александровна, член-корреспондент РАН, профессор, директор, Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии».

E-mail: nasu2709@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии».

E-mail: mpi711@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: Пойдашева А.Г., Зайцевская С.А. — поиск и обзор публикаций по теме статьи в базах данных; Пойдашева А.Г., Зайцевская С.А., Бакулин И.С. — анализ и интерпретация данных, подготовка черновика рукописи статьи; все авторы — внесение правок в черновик рукописи статьи и подготовка финального варианта статьи.

Источник финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Alexandra G. Poydasheva, Ph.D. (Med.), Researcher, Non-invasive Neurostimulation Group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology.

E-mail: poydasheva@neurology.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Sofiya A. Zaitsevskaya, Clinical Resident, Research Center of Neurology.

E-mail: sona-zait@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6889-5363>

Ilya S. Bakulin, Ph.D. (Med.), Senior Researcher, Head of Non-invasive Neurostimulation Group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology.

E-mail: bakulinilya@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Natalia A. Suponeva, Dr.Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Head, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology.

E-mail: nasu2709@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Michael A. Piradov, Dr.Sci. (Med.), Academician of RAS, Director of the Research Center of Neurology.

E-mail: mpi711@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Author Contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Poydasheva A.G., Zaitsevskaya S.A., — search and review of publications in databases; Poydasheva A.G., Zaitsevskaya S.A., Bakulin I.S. — analysis and interpretation of data, preparation of a draft of the manuscript; all authors — making changes to the draft of the manuscript and preparing the final version of the article.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Disclosure. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Список литературы / References

- Liampas A., Velidakis N., Georgiou T., Vadalouca A., Varrassi G., Hadjigeorgiou G., Tsvigoulis G., Zis P. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in Therapy*. 2020; 37(7): 3278–3291. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01388-w>.
- Oh H., Seo W. A Comprehensive Review of Central Post-Stroke Pain. *Pain Management Nursing*. 2015; 16(5): 804–818. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2015.03.002>.
- Dejerine J., Roussy J. Le syndrome thalamique. *Review Neurology*. 1906; (14): 521–532.
- Betancur D., Tarragó M., Torres I., Fregni F., Caumo W. Central Post-Stroke Pain: An Integrative Review of Somatotopic Damage, Clinical Symptoms, and Neurophysiological Measures. *Frontiers in Neurology*. 2021; 18(12): 678198. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.678198>.
- MacGowan D., Janal M., Clark W., Wharton R.N., Lazar R.M., Sacco R.L., Mohr J.P. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: Frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology*. 1997; 49(1): 120–125. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.120>.
- Kim J.S. Central post-stroke pain or paresthesia in lenticulocapsular hemorrhages. *Neurology*. 2003; 61(5): 679–82. <https://doi.org/10.1212/wnl.61.5.679>.
- Garcia-Larrea L. The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. *Neurophysiologie Clinique*. 2012; 42(5): 299–313. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.06.001>.
- Hansen A., Marcussen N., Klit H., Andersen G., Finnerup N.B., Jensen T.S. Pain following stroke: a prospective study. *European Journal of Pain*. 2012; 16(8): 1128–36. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00123.x>.
- Bowsher D. Central pain: clinical and physiological characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1996; 61(1): 62–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.1.62>.
- Treede R.D., Rief W., Barke A., Aziz Q., Bennett M.I., Benoliel R., Cohen M., Evers S., Finnerup N.B., First M.B., Giamberardino M.A., Kaasa S., Kosek E., Lavand'homme P., Nicholas M., Perrot S., Scholz J., Schug S., Smith B.H., Svensson P. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015; 156(6): 1003–1007. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>.
- Bowsher D. Central post-stroke ('thalamic syndrome') and other central pains. *American Journal of Hospice and Palliative Care*. 1999; 16(4): 593–597. <https://doi.org/10.1177/104990919901600408>.
- Weimar C., Kloke M., Schlott M., Katsarava Z., Diener H.C. Central poststroke pain in a consecutive cohort of stroke patients. *Cerebrovascular Diseases*. 2002; 14(3–4): 261–3. <https://doi.org/10.1159/000065663>.
- Klit H., Finnerup N., Jensen T. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *The Lancet Neurology*. 2009; 8(9): 857–868. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70176-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70176-0).
- Head H., Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*. 1911; (34): 102–254. <https://doi.org/10.1093/brain/34.2-3.102>.
- Craig A.D., Bowsher D., Tasker R., Lenz F.A., Dougherty P.M., Wiesenfeld-Hallin Z. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum*. 1998; (7): 1–28. [https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(98\)70004-2](https://doi.org/10.1016/S1082-3174(98)70004-2).
- Kumar B., Kalita J., Kumar G., Misra U.K. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesthesia and Analgesia*. 2009; 108(5): 1645–57. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819d644c>.
- Lenz F.A., Kwan H.C., Dostrovsky J.O., Tasker R.R. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Research*. 1989; 496(1–2): 357–60. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91088-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91088-3).
- Elias G.J.B., De Vloop P., Germann J., Boutet A., Gramer R.M., Joel S.E., Morlion B., Nuttin B., Lozano A.M. Mapping the network underpinnings of central poststroke pain and analgesic neuromodulation. *Pain*. 2020; 161(12): 2805–2819. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001998>.
- Vartiainen N., Perchet C., Magnin M., Creac'h C., Convers P., Nighoghossian N., Mauguière F., Peyron R., Garcia-Larrea L. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain*. 2016; 139(3): 708–722. <https://doi.org/10.1093/brain/awv389>.
- Willoch F., Schindler F., Wester H.J., Empl M., Straube A., Schwaiger M., Conrad B., Tölle T.R. Central poststroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [¹¹C] diprenorphine PET study. *Pain*. 2004; 108(3): 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.08.014>.
- Peyron R., Garcia-Larrea L., Grégoire M.C., Convers P., Lavenne F., Veyre L., Froment J.C., Mauguière F., Michel D., Laurent B. Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain*. 1998; 121 (2): 345–56. <https://doi.org/10.1093/brain/121.2.345>.
- Urits I., Gress K., Charipova K., Orhurhu V., Freeman J., Kaye R.J., Kaye A.D., Cornett E., Delahoussaye P.J., Viswanath O. Diagnosis, Treatment,

- and Management of Dejerine-Roussy Syndrome: a Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports*. 2020; 24(9): 48. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00887-3>.
23. Yang S., Chang M.C. Poststroke Pain. *Seminars in Neurology*. 2021; 41 (1): 67–74. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722641>.
 24. Camacho-Conde J.A., Gonzalez-Bermudez M.D.R., Carretero-Rey M., Khan Z.U. Brain stimulation: a therapeutic approach for the treatment of neurological disorders. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2022; 28(1): 5–18. <https://doi.org/10.1111/cns.13769>.
 25. Lefaucheur J.P., Nguyen J.P. A practical algorithm for using rTMS to treat patients with chronic pain. *Neurophysiologie Clinique*. 2019; 49(4): 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.07.014>.
 26. Zhang H., Sollmann N., Castrillón G., Kurcyus K., Meyer B., Zimmer C., Krieg S.M. Intranetwork and Internetwork Effects of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Using Low- and High-Frequency Pulse Application to the Dorsolateral Prefrontal Cortex: A Combined rTMS-fMRI Approach. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2020; 37(2): 131–139. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000528>.
 27. Valero-Cabré A., Amengual J.L., Stengel C., Pascual-Leone A., Coubard O.A. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017; (83): 381–404. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>.
 28. Saitoh Y., Osaki Y., Nishimura H., Hirano S., Kato A., Hashikawa K., Hatazawa J., Yoshimine T. Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with poststroke pain. *Journal of Neurosurgery*. 2004; 100(5): 935–939. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.5.0935>.
 29. Ciampi de Andrade D., Mhalla A., Adam F., Teixeira M.J., Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: The role of endogenous opioids. *Pain*. 2011; 152(2): 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.032>.
 30. Ciampi de Andrade D., Mhalla A., Adam F., Teixeira M.J., Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-d-aspartate glutamate receptors. *Pain*. 2014; 155 (3): 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.022>.
 31. Shang Y.Q., Xie J., Peng W., Zhang J., Chang D., Wang Z. Network-wise cerebral blood flow redistribution after 20 Hz rTMS on left dorso-lateral prefrontal cortex. *European Journal of Radiology*. 2018; (101): 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.02.018>.
 32. DosSantos M.F., Oliveira A.T., Ferreira N.R., Rosado de Castro P.H. The Contribution of Endogenous Modulatory Systems to TMS- and tDCS-Induced Analgesia: Evidence from PET Studies. *Pain Research and Management*. 2018; (2018): 1–14. <https://doi.org/10.1155/2018/2368386>.
 33. Moretti J., Poh E.Z., Rodger J. rTMS-Induced Changes in Glutamatergic and Dopaminergic Systems: Relevance to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2020; (14): 137. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00137>.
 34. Tsubokawa T., Katayama Y., Yamamoto T., Hirayama T., Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 1991; (52): 137–9. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9160-6_37.
 35. Lazorthes Y., Sol J.C., Fowo S., Roux F.E., Verdié J.C. Motor cortex stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2007; 97(2): 37–44. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_4.
 36. Xie Y.F., Huo F.Q., Tang J.S. Cerebral cortex modulation of pain. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009; 30(1): 31–41. <https://doi.org/10.1038/aps.2008.14>.
 37. Ojala J., Vanhanen J., Harno H., Lioumis P., Vaalto S., Kaunisto M., Putaala J., Kangasniemi M., Kirveskari E., Mäkelä J., Kalso E. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Targeting M1 and S2 in Central Poststroke Pain: A Pilot Trial. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2022; 25(4): 538–548. <https://doi.org/10.1111/ner.13496>.
 38. Zhao C.G., Sun W., Ju F., Jiang S., Wang H., Sun X., Mou X., Yuan H. Analgesic Effects of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Acute Central Poststroke Pain. *Pain and Therapy*. 2021; 10(2): 1085–1100. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00261-0>.
 39. Lin H., Li W., Ni J., Wang Y. Clinical study of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for thalamic pain. *Medicine*. 2018; 97(27): e11235. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011235>.
 40. Quesada C., Pommier B., Fauchon C., Bradley C., Créac'h C., Vassal F., Peyron R. Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018; 99(11): 2203–2215. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.013>.
 41. Kobayashi M., Fujimaki T., Mihara B., Ohira T. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Once a Week Induces Sustainable Long-Term Relief of Central Poststroke Pain. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2015; 18(4): 249–254. <https://doi.org/10.1111/ner.12301>.
 42. Oliveira R., Andrade D., Mendonça M., Barros R., Luvisoto T., Myczkowski M.L., Marcolin M.A., Teixeira M.J. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *The Journal of Pain*. 2014; 15(12): 1271–1281. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.009>.
 43. Hasan M., Whiteley J., Bresnahan R., MacIver K., Sacco P., Das K., Nurmikko T. Somatosensory change and pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central poststroke pain. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2014; 17(8): 731–736. <https://doi.org/10.1111/ner.12198>.
 44. Matsumura Y., Hirayama T., Yamamoto T. Comparison between pharmacologic evaluation and repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia in poststroke pain patients. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2013; 16(4): 349–354. <https://doi.org/10.1111/ner.12019>.
 45. Hosomi K., Kishima H., Oshino S., Hirata M., Tani N., Maruo T., Yorifuji S., Yoshimine T., Saitoh Y. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain*. 2013(a); 154(8): 1352–1357. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.017>.
 46. Ohn S.H., Chang W.H., Park C.H., Kim S.T., Lee J.I., Pascual-Leone A., Kim Y. Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2012; 26(4): 344–352. <https://doi.org/10.1177/1545968311423110>.
 47. Goto T., Saitoh Y., Hashimoto N., Hirata M., Kishima H., Oshino S., Tani N., Hosomi K., Kakigi R., Yoshimine T. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain*. 2008; 140(3): 509–518. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.10.009>.
 48. Galhardoni R., Silva V.A., García-Larrea L., Dale C., Baptista A., Barbosa L.M., Menezes L.M.B., Siqueira S., Valério F., Rosi J., Rodrigues A., Fernandes D.T., Selingardi P.M., Marcolin M.A., Duran F.L., Ono C.R., Lucato L.T., Fernandes A.M., Silva F., Yeng L., Brunoni A., Buchpiguel C., Teixeira M., Ciampi de Andrade D. Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain disassembling the percept of pain. *Neurology*. 2019; 92(18): E2165–E2175. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007396>.
 49. Hosomi K., Shimokawa T., Ikoma K., Nakamura Y., Sugiyama K., Ugawa Y., Uozumi T., Yamamoto T., Saitoh Y. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*. 2013(b); 154(7): 1065–1072. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.016>.
 50. Saitoh Y., Hirayama A., Kishima H., Shimokawa T., Oshino S., Hirata M., Tani N., Kato A., Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Journal of Neurosurgery*. 2007; 107(3): 555–559. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/09/0555>.
 51. Hirayama A., Saitoh Y., Kishima H., Shimokawa T., Oshino S., Hirata M., Kato A., Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-

- guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*. 2006; 122(1–2): 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.12.001>.
52. Khedr E.M., Kotb H., Kamel N.F., Ahmed M.A., Sadek R., Rothwell J.C. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005; 76(6): 833–838. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055806>.
 53. Lefaucheur J.P., Drouot X., Nguyen J.P. Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*. 2001; 31(4): 247–252. [https://doi.org/10.1016/s0987-7053\(01\)00260-x](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(01)00260-x).
 54. Ma S., Ni J., Li X.-Y., Yang L., Guo Y., Tang Y. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Pain in Postherpetic Neuralgia. *Pain Medicine*. 2015; 16(11): 2162–2170. <https://doi.org/10.1111/pme.12832>.
 55. Attal N., Ayache S.S., Ciampi De Andrade D., Mhalla A., Baudic S., Jazat F., Ahdab R., Neves D., Sorel M., Lefaucheur J., Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy. *Pain*. 2016; 157(6): 1224–1231. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000510>.
 56. Червяков А.В., Белопасова А.В., Пойдашева А.Г., Черникова Л.А., Кадыков А.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении центрального постинсультного болевого синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(4): 45–50. [Chervyakov A.V., Belopasova A.V., Poydasheva A.G., Chernikova L.A., Kadykov A.S., Suponeva N.A., Piradov M.A. Transcranial magnetic stimulation in treatment of central post-stroke pain. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 7(4): 45–50 (In Russ.).]
 57. Мухаметова Э.Р., Милицкова А.Д., Яковлева Е.И., Андрианов В.В., Лавров И.А. Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции премоторной и моторной коры на контроль нейропатической боли. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(S5): 12 с. [Mukhametova E.R., Militskova A.D., Yakovleva E.I., Andrianov V.V., Lavrov I.A. Vliyanie ritmicheskoy transkraniyal'noy magnitnoy stimulyatsii premotornoj i motornoj kory na kontrol' nejropaticheskoy boli. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(S5): 12 p. (In Russ.).]
 58. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C., Benninger D.H., Brunelin J., Di Lazzaro V., Filipović S., Grefkes C., Hasan F., Hummel F., Jääskeläinen S., Langguth B., Leocani L., Londero A., Nardone R., Nguyen J., Nyffeler T., Oliveira-Maia A., Oliviero A., Padberg F., Palm U., Paulus W., Poulet E., Quartarone A., Rachid F., Rektorová I., Rossi S., Sahlsten H., Schecklmann M., Szekely D., Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*. 2020; 131(2): 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.
 59. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018; 4(58): 5–41. <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025> [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain*. 2018; 4(58): 5–41. <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025> (In Russ.).]
 60. Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Безопасность и переносимость ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: анализ более 1200 сессий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023; 15(3): 35–40. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-35-40> [Bakulin I.S., Zabirowa A.Kh., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., Suponeva N.A., Piradov M.A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation: an analysis of over 1200 sessions. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023; 15(3): 35–40. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-3-35-40> (In Russ.).]
 61. Dobek C.E., Blumberger D.M., Downar J., Daskalakis Z.J., Vila-Rodriguez F. Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015; (11): 2975–87. <https://doi.org/10.2147/NDT.S91126>.
 62. Cogné M., Gil-Jardiné C., Joseph P.A. et al. Seizure induced by repetitive transcranial magnetic stimulation for central pain: Adapted guidelines for post-stroke patients. *Brain Stimulation*. 2017; 10(4): 862–864. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.010>.
 63. Rossi S., Antal A., Bestmann S., Bikson M., Brewer C., Brockmüller J., Carpenter L.L., Cincotta M., Chen R., Daskalakis J.D., Di Lazzaro V., Fox M.D., George M.S., Gilbert D., Kimiskidis V.K., Koch G., Ilmoniemi R.J., Lefaucheur J.P., Leocani L., Lisanby S.H., Miniussi C., Padberg F., Pascual-Leone A., Paulus W., Peterchev A.V., Quartarone A., Rotenberg A., Rothwell J., Rossini P.M., Santarnecchi E., Shafi M.M., Siebner H.R., Ugawa Y., Wassermann E.M., Zangen A., Ziemann U., Hallett M. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*. 2021; 132(1): 269–306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>.
 64. Taylor J.J., Newberger N.G., Stern A.P., Phillips A., Feifel D., Betensky R.A., Press D.Z. Seizure risk with repetitive TMS: Survey results from over a half-million treatment sessions. *Brain Stimulation*. 2021; 14(4): 965–973. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.05.012>.