

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-20-30



# Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии нейропатической боли, сопровождающейся коморбидной депрессией: обзор эффективных параметров лечебных протоколов

Д.С. Астафьева<sup>1</sup>, Я.В. Власов<sup>2</sup>, А.И. Стрельник<sup>1,3</sup>, О.В. Чigareва<sup>1</sup>, Е.А. Маркина<sup>1</sup>, Т.И. Шишковская<sup>4</sup>, Д.А. Смирнова<sup>1</sup>, А.Я. Гайдук<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Международный научно-образовательный центр нейропсихиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443016 Самара, ул. Нагорная, 78;

<sup>2</sup>кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443095 Самара, ул. Ташкентская, 159;

<sup>3</sup>кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443016 Самара, ул. Нагорная, 78;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34;

<sup>5</sup>Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 121165 Москва, ул. Киевская, 20

**Контакты:** Арсений Янович Гайдук [a.j.gayduk@gmail.com](mailto:a.j.gayduk@gmail.com)

По общемировым данным, нейропатическая боль встречается у 7 % населения и в 57–65 % случаев сопровождается коморбидной депрессией, что, в свою очередь, усугубляет течение болезни и ухудшает качество жизни пациентов. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) представляет собой неинвазивный нефармакологический метод терапии депрессии, также способный помочь пациентам облегчить восприятие нейропатической боли. Представлен обзор результатов применения протоколов рТМС, продемонстрировавших эффективность в терапии клинических состояний, сопровождающихся нейропатической болью с коморбидной депрессией.

Исследуя базы данных Scopus, Elsevier и PubMed, мы обнаружили 639 статей, из которых в соответствии с критериями включения были отобраны 23. Оценке подверглись данные о клинической эффективности рТМС в терапии нейропатической боли и коморбидной депрессии в зависимости от параметров протокола стимуляции, включая тип катушки, целевую зону мозга, продолжительность сеанса, частоту/количество сеансов в день/месяц, а также межсеансовые интервалы, число и частоту импульсов.

Протоколы, показавшие наибольшую эффективность, включали такие параметры, как использование катушки в форме восьмерки, направленной на первичную моторную зону (M1), применение рТМС в течение не менее 10 ежедневных сеансов, использование высокочастотной стимуляции (10–20 Гц) с интенсивностью 80–90 % от порога моторного ответа, с длительностью сессии от 7 до 40 мин и с общим количеством импульсов не менее 1500 за сеанс. Проведение дополнительной поддерживающей фазы лечения продлевало терапевтический эффект курса.

Результаты анализа данных литературы предполагают, что определенная комбинация параметров стимуляции может быть более эффективной для терапии нейропатической боли, сопровождающейся коморбидной депрессией, тем самым открывая новые возможности терапии для пациентов с резистентными состояниями, плохо поддающимися фармакологической коррекции. Рассмотрение параметров протоколов рТМС выявило необходимость дальнейшего изучения метода в лечении указанных клинических состояний не только в рамках репликации данных, но и для анализа таких дополнительных параметров, как последовательная или одновременная стимуляция нескольких областей мозга, угол поворота катушки, а также для уточнения времени поддерживающей фазы стимуляции.

**Ключевые слова:** депрессия, качество жизни, коморбидная депрессия, нейропатическая боль, транскраниальная магнитная стимуляция, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

**Для цитирования:** Астафьева Д.С., Власов Я.В., Стрельник А.И. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии нейропатической боли, сопровождающейся коморбидной депрессией: обзор эффективных параметров лечебных протоколов. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):20–30. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-20-30

**Repetitive transcranial magnetic stimulation use in neuropathic pain with comorbid depression: a review of efficient treatment protocols' parameters**

*D.S. Astafyeva<sup>1</sup>, Ya.V. Vlasov<sup>2</sup>, A.I. Strelnik<sup>1,3</sup>, O.V. Chigareva<sup>1</sup>, E.A. Markina<sup>1</sup>, T.I. Shishkovskaya<sup>4</sup>, D.A. Smirnova<sup>1</sup>, A.Ya. Gayduk<sup>1,5</sup>*

<sup>1</sup>International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, Samara State Medical University; 78 Nagornaya St., Samara 443016, Russia;

<sup>2</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University; 159 Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia;

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Samara State Medical University; 78 Nagornaya St., Samara 443016, Russia;

<sup>4</sup>Mental Health Research Center; 34 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>5</sup>Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; 20 Kievskaya St., Moscow 121165, Russia

**Contacts:** Arseniy Yanovich Gayduk [a.j.gayduk@gmail.com](mailto:a.j.gayduk@gmail.com)

Neuropathic pain affects 7 % of the general population worldwide, it is often resistant to analgesic treatments and is complicated with depressive states in 57–65 % of this patients' cohort. Ongoing research of current therapeutic approaches, including repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) use in neuropathic pain and depression, grants new data about the details of treatment protocols' designs. The aim of our literature review was to evaluate those parameters of the treatment protocols which proved significant efficacy in the management of the neuropathic pain with comorbid depression.

Focusing on the Scopus, Elsevier and PubMed databases search, we have found 639 peer-review articles. 23 studies have been included into the data analysis, whereas others were excluded based on their heterogeneous study design. Across the data analysis we evaluated such rTMS parameters as the type of a coil, type of stimulation area, locus of gained evoked motor potential, amplitude of stimulation, duration of session, frequency/number of sessions per day/month, time duration between sessions, number and frequency of trains, amount and frequency of pulses containing and efficacy of treatment. Those studies that performed repetitive transcranial magnetic stimulation using the figure-of-8 coil over the M1 brain area, for 10 or more daily sessions with duration from 7 up to 40 minutes, of 10–20 Hz frequency, intensity 80–90 % of resting motor threshold and total pulses number over 1500 per session demonstrated the greater efficacy in pain level decrease and depression scores reduction among neuropathic pain patients with comorbid depression. Conducting an additional maintenance phase of treatment prolonged the therapeutic effect of the course.

Based on the data review, the parameters of the most efficient rTMS protocols' designs in management of patients with neuropathic pain and comorbid depression have been revealed. Further research requires investigation of other promising indicators of rTMS efficacy use in neuropathic pain with comorbid depression, such as stimulation over multiple brain areas, the duration/timing of additional maintenance phase of treatment, and the figure-of-8 coil orientation options.

**Keywords:** depression, quality of life, comorbid depression, neuropathic pain, transcranial magnetic stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation

**For citation:** Astafyeva D.S., Vlasov Ya.V., Strelnik A.I. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation use in neuropathic pain with comorbid depression: a review of efficient treatment protocols' parameters. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(2):20–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-20-30

По определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP), боль — это «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани, или с похожим на такое повреждение» [1]. Боль является одной из наиболее распространенных причин обращения в медицинское учреждение [2]. IASP определяет нейропатическую боль (НБ) как «боль, связанную с травмой или заболеванием, поражающим соматосенсорную систему» [3]. НБ поражает около 7 % населения в целом и часто демонстрирует резистентность к фармакологическому лечению с помощью препаратов с анальгетическим действием [4]. Кроме того, треть пациентов с диагнозом хронической боли страдают именно от НБ [5]. В исследовании F. Cherif и соавт. (2020) распространенность депрессии среди пациентов

с НБ составила около 65,6 % [6]. Китайские исследователи зарегистрировали наличие коморбидной депрессии (КД) у 57,1 % пациентов с хронической болью [7]. M. Cheour и соавт. (2009) обнаружили, что распространенность КД среди пациентов с НБ составила 59 % [8]. КД может усугублять хроническую боль и препятствовать эффективным методам лечения, а также значительно ухудшает качество жизни пациентов [5], что требует поиска новых подходов к лечению.

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) — это процедура неинвазивной магнитной стимуляции мозга с использованием повторяющихся ритмических паттернов, вызывающих фокальные электрические токи в коре головного мозга [9]. В странах Европейского союза рТМС одобрена для лечения депрессии и хронической боли в 2015 г. [10]. Согласно приказу Минздрава России от 29 декабря

2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации», аппараты для транскраниальной магнитной стимуляции входят в «Стандарт оснащения стационарного отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы», рТМС входит как в национальные рекомендации по лечению НБ [11], так и в национальные рекомендации по терапии рекуррентной депрессии [12]. В данном обзоре оцениваются эффективность рТМС в лечении НБ, сопровождающейся КД, и оптимальные параметры протокола лечения.

Поиск данных проводился в базах Scopus, Elsevier и PubMed с использованием комбинаций поисковых терминов «транскраниальная магнитная стимуляция и боль и депрессия» и «транскраниальная магнитная стимуляция и нейропатическая боль» на английском языке за период 2013–2023 гг. Нами выявлено 639 статей с доступным полным текстом, 23 из которых были включены в анализ. Критериями включения выступали: 1) использование транскраниальной магнитной стимуляции в терапии НБ и КД; 2) оценка изменений НБ и КД с помощью валидированных шкал; 3) плацебоконтролируемое исследование. Критериями исключения являлись: 1) иное, чем нейропатическое, происхождение боли; 2) отсутствие данных о параметрах рТМС и изменениях баллов НБ и КД после лечения. В ходе анализа мы оценивали эффективность терапии НБ и КД с использованием рТМС в зависимости от различных параметров протокола ее проведения, включая тип катушки, точку стимуляции, амплитуду стимуляции, продолжительность сеанса, количество сеансов в день/месяц, количество и частоту импульсов.

Основные исследования по эффективности рТМС при различных типах НБ представлены в таблице. В рекомендациях по применению рТМС для лечения различных неврологических и психиатрических состояний, включая НБ и депрессию, высокочастотная рТМС контралатеральной первичной моторной коры (M1) с использованием катушки в форме восьмерки (F-8-C) рассматривается как эффективный метод лечения НБ в контексте изучения постгерпетической невралгии [13]. Эффективность данного протокола подтверждена для НБ церебрального происхождения, ассоциированной с легкой черепно-мозговой травмой [9], и в случаях паранеопластической НБ (со снижением баллов по шкалам оценки и боли, и депрессии) [14]. Исследование Н. Nodaj и соавт. (2020) доказало эффективность того же протокола высокочастотной рТМС у пациентов с хронической орофациальной, пудендальной и конечностной НБ, также со снижением баллов по шкалам оценки депрессивной симптоматики [15]. Y. Diao и соавт. (2022) также сообщают, что высокочастотная рТМС уменьшает боль у пациентов с орофациальной НБ [16]. Некоторые исследования показали эффективность протоколов рТМС в облегчении НБ при центральном постинсультном болевом

синдроме, 2 из которых также продемонстрировали снижение баллов КД [17–19]. L. Li и соавт. (2022) сочли этот протокол перспективным для лечения НБ, возникающей вследствие травмы спинного мозга [20], однако метаанализ, проведенный В. Yu и соавт. (2020), продемонстрировал противоположные результаты [21]. М. Cervigni и соавт. (2018) обнаружили, что рТМС с помощью Н-катушки над областью M1 коры у пациентов с интерстициальным циститом снижает интенсивность хронической тазовой боли и связанные с ней нарушения мочеиспускания, однако без изменений выраженности КД [22]. В исследовании влияния рТМС на НБ при пояснично-крестцовой радикулопатии показано, что доля пациентов, отмечавших снижение интенсивности боли, по крайней мере на 30 % выше в группе получавших рТМС (43,4 %), чем в группе плацебо (17,3 %;  $p = 0,023$ ), без улучшения по показателю КД во всех группах [23].

Только в 5 исследованиях рекомендованный протокол рТМС оказался эффективным для лечения как НБ, так и КД [14, 15, 17, 18, 24], остальные работы не показали снижения баллов по шкалам оценки депрессии (см. таблицу) [16, 19–23, 25–35]. В проведенном метаанализе также не обнаружено снижения сопутствующих симптомов КД при НБ [25]. Не получено убедительных доказательств того, что стимуляция исключительно зоны M1 при хронической боли помогает при депрессии [9]. Авторы считают, что рТМС зоны M1 служит перспективным инструментом в случаях, когда НБ первична в сочетании с депрессией, однако если депрессия является ведущим состоянием у пациента с НБ, то более эффективной является стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) [9].

Существует ряд сообщений о положительных корреляциях между общим количеством импульсов, частотой и продолжительностью лечебного воздействия [23, 26–29]. Протоколы рТМС модифицировались в ряде исследований, проводился анализ эффективности стимуляции 5 и 10 Гц контралатеральной области M1 у пациентов с НБ, вызванной постгерпетической невралгией. Снижение баллов по визуально-аналоговой шкале в группе со стимуляцией 10 Гц было более выражено по сравнению с группой, где проводилась стимуляция 5 Гц ( $p < 0,01$ ) [28]. Исследования высокочастотной рТМС, в которых использовались протоколы с меньшим количеством сеансов и импульсов, показали меньшую эффективность и меньшую стойкость терапевтического эффекта как для облегчения НБ, так и для КД [23].

Согласно выводам J.P. Lefaucheur и соавт. (2020), стимуляция других областей мозга, кроме области M1, не влияет на восприятие НБ [24, 30–33]. Тем не менее в последующих исследованиях показано, что и плацебо, и высокочастотная рТМС с использованием F-8-C зоны M1 имели положительный краткосрочный эффект [19, 21]. Стимуляция вторичной

Параметры протоколов транскраниальной магнитной стимуляции, использованные в оригинальных исследованиях по терапии нейропатической боли и коморбидной депрессии  
Summary of transcranial magnetic stimulation protocols parameters used for the neuropathic pain and its comorbid depression treatment

Авторы Authors	Частота, Гц Frequency, Hz	Тип катушки Type of the coil	Область стимуляции Area of stimulation	Параметры курса Parameters of the course	Эффективность при нейропатической боли Efficacy for neuropathic pain	Эффективность при комор- бидной депрессии Efficacy for comorbid depression
Q. Pei et al. (2019)	5 и 10 5 and 10	F-8-C	Контралатераль- ная М1 Contralateral M1	15 сеансов. Группа 5 Гц: 80 % ПМО, 1500 импульсов, длительность 1 с, интервал 2,5 с. Группа 10 Гц: 80 % ПМО, 1500 импульсов, длительность 0,5 с, интервал 3 с 15 sessions. Group 5 Hz: 80 % RMT, 1500 pulses, duration 1 s, interval 2.5 s. Group 10 Hz: 80 % RMT, 1500 pulses, duration 0.5 s, interval 3 s	Снижение интенсивности боли в группе 10 Гц было значительно выше, чем в группе 5 Гц ( $p < 0,01$ ) The decrease in pain scores in the 10 Hz group was significantly stronger than in the 5 Hz group ( $p < 0,01$ )	Разницы в баллах по шкале SDS между 3 группами нет ( $p = 0,296$ ) No difference in SDS scores between the 3 groups ( $p = 0,296$ )
Е.М. Khedr et al. (2015)	20	F-8-C	Контралатераль- ная М1 Contralateral M1	10 сеансов, 2000 импульсов, длительность 10 с, интервал 30 с, 80 % ПМО 10 sessions, 2000 pulses, duration 10 s, interval 30 s, 80 % RMT	80 % респондеров; среднее снижение боли 50 %; продолжительность эффекта < 1 мес ( $p < 0,01$ ) 80 % of responders; average pain reduction 50 %; duration of effect less than 1 month ( $p < 0,01$ )	Снижение баллов по НАМ-D после 10-го сеанса и через 1 мес ( $p = 0,007$ ) HAM-D depression reduction after the 10th session and after 1 month ( $p = 0,007$ )
Н. Hodaaj et al. (2020)	10	F-8-C	Контралатераль- ная М1 Contralateral M1	12 сеансов в течение 3 нед, 10 под- держивающих сеансов в течение 5 мес, 80 % ПМО, 2000 импульсов, длительность 5 с, интервал 25 с 12 sessions for 3 weeks, 10 maintenance sessions for next 5 months, 80 % RMT, 2000 pulses, duration 5 s, interval 25 s	Респондерами были более 2/3 пациен- тов; наблюдалось снижение показателей боли и депрессии в конце поддерживающей фазы ( $p < 0,01$ ) Responders were more than two-thirds of patients, there was a decrease in pain and depression scores at the end of the maintenance phase ( $p < 0,01$ )	Значительное улучшение по HAD Significant improvement in HAD
Н. Lin et al. (2018)	10	F-8-C, ориентиро- ванная на 45° кзади от средней линии F-8-C oriented 45° at posterior to the midline	Контралатераль- ная М1 Contralateral M1	10 сеансов в течение 2 нед, 1000 импульсов, длительность 10 с, интервал 60 с, 90 % ПМО 10 sessions over 2 weeks, 1000 pulses, duration 10 s, interval 60 s, 90 % RMT	Снижение интенсивности боли достигло 66,7 % на максимальном уровне через 2 мес после последнего сеанса лечения Pain reduction reached 66.7 % at the maximum level 2 months after the last treatment	Уменьшение интенсивности депрессии по шкале НАМ-D ( $p < 0,01$ ) Reduced depression scores in HAM-D ( $p < 0,01$ )

Продолжение таблицы  
Continuation of table

Авторы Authors	Частота, Гц Frequency, Hz	Тип катушки Type of the coil	Область стимуляции Area of stimulation	Параметры курса Parameters of the course	Эффективность при нейропатической боли Efficacy for neuropathic pain	Эффективность при коморбидной депрессии Efficacy for comorbid depression
C.G. Zhao et al. (2021)	10	F-8-C	Контралатеральная М1 Contralateral M1	18 сеансов в течение 3 нед, 1500 импульсов, длительность 1,5 с, интервал 3 с, 80 % ПМО 18 sessions over 3 weeks, 1500 pulses, duration 1.5 s, interval 3 s, 80 % RMT	У всех пациентов наблюдалось значительное снижение баллов по ВАШ ( $p = 0,01$ ) All patients had a significant decrease in HAM-D ( $p = 0.01$ )	У всех пациентов наблюдалось значительное снижение баллов по шкале HAM-D ( $p = 0,01$ ) All patients had a significant decrease in HAM-D ( $p = 0.01$ )
J. Ojala et al. (2021)	10	F-8-C	Контралатеральная М1; контралатеральная S2 Contralateral M1; contralateral S2	10 сеансов в течение 2 нед, 5050 импульсов, длительность 10 с, интервал 50 с, 90 % ПМО 10 sessions over 2 weeks, 5050 pulses, duration 10 s, interval 50 s, 90 % RMT	Краткосрочные респондеры – 41 % пациентов в каждой группе; долгосрочные респондеры – 18 % для S2-стимулированных пациентов и 6 % для М1-стимулированных пациентов ( $p = 0,001$ ) Short-term responders – 41 % of patients in each group; long-term responders – 18 % for S2-stimulated patients and 6 % for M1-stimulated patients ( $p = 0.001$ )	Не было уменьшения показателей депрессии по BDI There was no decrease in BDI
M. Cervigni et al. (2018)	20	H-кагушка H-coil	М1 билатерально Bilateral M1	10 сеансов в течение 2 нед, интервал 30 с, 110 % ПМО 10 sessions over 2 weeks, interval 30 s, 110 % RMT	В фазе реальной стимуляции было обнаружено значительное общее снижение баллов по ВАШ ( $p = 0,001$ ) In the real stimulation phase, a significant overall decrease was found for VAS ( $p = 0.001$ )	Баллы BDI без изменения BDI remained unchanged
R. Galhardoni et al. (2019)	10	Двойная коническая катушка Double-cone coil	Билатеральная передняя поясная кора Bilateral anterior cingulate cortex	15 сеансов в течение 3 нед, 1500 импульсов, длительность 10 с, интервал 50 с, 90 % ПМО 15 sessions over 3 weeks, 1500 pulses, duration 10 s, interval 50 s, 90 % RMT	Оценка по шкале NRS на 12-й неделе исследования существенно не отличалась между группами The NRS score at week 12 during the study did not differ significantly between the groups	Нет существенных изменений по шкале HAD после лечения с помощью активной ТМС HAD scores did not change significantly after treatment with real TMS



Продолжение таблицы  
Continuation of table

Авторы Authors	Частота, Гц Frequency, Hz	Тип катушки Type of the coil	Область стимуляции Area of stimulation	Параметры курса Parameters of the course	Эффективность при нейропатической боли Efficacy for neuropathic pain	Эффективность при коморбидной депрессии Efficacy for comorbid depression
S.M. Ma et al. (2015)	10	F-8-C	Контралатеральная М1 Contralateral M1	10 сеансов в течение 2 нед, 1500 импульсов, длительность 5 с, интервал 3 с, 80 % ПМО 10 sessions over 2 weeks, 1500 pulses, duration 5 s, interval 3 s, 80 % RMT	50 % пациентов ответили на лечение; среднее снижение боли на 50 % продолжалось в течение 3 мес ( $p < 0,01$ ) 50 % of patients were found to be responding; average pain reduction of 50 % lasting for 3 months ( $p < 0,01$ )	Оценка по шкале SDS не отличалась между группой ритмической ТМС и контрольной группой ( $p = 0,296$ ) The SDS score did not differ significantly ( $p = 0,296$ )
N. Attal et al. (2016)	10	F-8-C	Контралатеральная М1 Contralateral M1	6 сеансов, 3000 импульсов, длительность 10 с, интервал 20 с, 80 % ПМО 6 sessions, 3000 pulses, duration 10 s, interval 20 s, 80 % RMT	Уровень ответа выше в группе ритмической ТМС (43,4 %), чем в группе мнимой стимуляции (17,3 %; $p = 0,023$ ) The response rate was significantly higher in the rhythmic TMS group (43.4 %) than in the sham stimulation group (17.3 %; $p = 0.023$ )	Нет различий между ритмической ТМС и плацебо по шкале HAD No differences were found between rhythmic TMS and placebo on HAD
T. Nurmiikko et al. (2016)	10	F-8-C, параллельно межполушарной средней сагиттальной линии F-8-C, perpendicular to central sulcus	Контралатеральная М1 Contralateral M1	5 ежедневных сеансов, 3–5 раз в неделю, 2000 импульсов, длительность 10 с, интервал 60 с, 90 % ПМО 5 sessions, 3–5 times per week, 2000 pulses, duration 10 s, interval 60 s, 90 % RMT	Снижение интенсивности боли по сравнению с исходным состоянием через неделю после последней процедуры (9–11 % по ВАШ); 30 % респондеров (>30 % облегчения боли) Reduction of pain score compared to initial condition one week after the last session (9–11 % on VAS); 30 % responders (>30 % pain relief)	Ни один цикл ритмической ТМС не вызвал значительных изменений в баллах по HAD No cycles of rhythmic TMS caused significant changes in HAD depression scores
K. Hosomi et al. (2020)	5	F-8-C	Контралатеральная М1 Contralateral M1	5 ежедневных сеансов, 50 импульсов, интервал 50 с, 90 % ПМО 5 daily sessions, 50 pulses, interval 50 s, 90 % RMT	Первичный результат, среднее снижение баллов по ВАШ не отличалось между группами ( $p = 0,58$ ) The primary outcome, an average reduction in VAS did not differ significantly between the groups ( $p = 0.58$ )	Нет существенных различий по BDI между 2 группами Secondary outcomes had no significant differences in BDI scores between the two groups

Окончание таблицы  
End of table

Авторы Authors	Частота, Гц Frequency, Hz	Тип катушки Type of the coil	Область стимуляции Area of stimulation	Параметры курса Parameters of the course	Эффективность при нейропатической боли Efficacy for neuropathic pain	Эффективность при комор- бидной депрессии Efficacy for comorbid depression
T. Shimizu et al. (2017)	5	F-8-C, H- катушка F-8-C, H-coil	M1 билатерально Bilateral M1	5-дневный период, 17-дневный по- следующий период, 500 импульсов, интервал 50 с, 90 % ПМО 5-day stimulation period, 17-day follow-up period, 500 pulses, interval 50 s, 90 % RMT	ВАШ и SF-MPQ2-J показали значительное улучшение боли сразу после глубокой ТМС с H-катушкой по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ и $0,049$ ) The VAS and SF-MPQ2-J score showed a significant improvement in pain immediately after deep TMS with the H-coil compared to placebo ( $p < 0,001$ and $0,049$ )	Ни один протокол стимуля- ции не менял показателей BDI None of the three types of stimulation caused any significant changes in BDI scores
R. Defrin et al. (2007)	5	F-8-C	Свод черепа Vertex cranii	10 ежедневных сеансов, 500 импульсов, длительность 10 с, интервал 30 с, 115 % ПМО 10 daily sessions, 500 pulses, duration 10 s, interval 30 s, 115 % RMT	Одинаковое снижение баллов по ВАШ ( $p < 0,001$ ) после имитации и каждого из 10 сеансов лечения, а также баллов по ВАШ и МРQ после окончания лечения Both real and imaginary rhythmic TMS caused similar, significant reductions in VAS scores ( $p < 0,001$ ) immediately after each of the 10 treatment sessions and in VAS and MPQ scores after the end of the treatment	Баллы по BDI были одинаково снижены в обеих группах BDI scores were similarly reduced in both groups

**Примечание.** F-8-C — катушка в форме восьмерки; M1 — первичная моторная кора; S2 — вторичная соматосенсорная кора; TMS — транскраниальная магнитная стимуляция; ПМО — порог моторного ответа; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; SDS — шкала самооценки депрессии; HAM-D — шкала Гамильтона для оценки депрессии; HAD — госпитальная шкала тревоги и депрессии; MPQ — опросник боли Мак-Гилла; SF-MPQ — краткая форма опросника боли Мак-Гилла; BDI — шкала депрессии Бека; NRS — числовая рейтинговая шкала.

Note. F-8-C — eight-shaped inductor; M1 — primary motor cortex; S2 — secondary somatosensory cortex; TMS — transcranial magnetic stimulation; RMT — resting motor threshold; VAS — Visual Analog Scale; SDS — Self-Rating Depression Scale; HAM-D — Hamilton Rating Scale for Depression; HAD — Hospital Anxiety and Depression Scale; MPQ — the McGill Pain Questionnaire; SF-MPQ — Short-Form McGill Pain Questionnaire; BDI — Beck Depression Inventory; NRS — The Numeric Rating Scale.

соматосенсорной коры (S2) также имеет долгосрочный эффект в лечении НБ [19]. Показано, что рТМС была эффективнее в отношении НБ при воздействии на двигательную корковую зону руки, чем при стимуляции двигательной зоны лица, независимо от того, где локализовалась боль — в руке или на лице [34], что может быть связано с методическими особенностями, поскольку стимуляция представителя кисти проще технически [36]. А. Leung и соавт. (2020) рекомендовали высокочастотную рТМС левой ДЛПФК с использованием F-8-C у пациентов с НБ церебрального происхождения и тяжелой КД; в исследовании также была предусмотрена поддерживающая фаза [9]. Н. Nodaj и соавт. (2020) использовали катушки F-8-C для контралатеральной рТМС области M1 у пациентов с орофациальной болью, болью в верхних конечностях или в половине тела, а у пациентов с пудендальной невралгией или болью в нижних конечностях — для рТМС в области свода черепа; они обнаружили уменьшение боли и снижение баллов по шкалам для оценки КД в конце поддерживающей фазы [15]. J. Ojala и соавт. (2021) использовали катушки F-8-C для сравнения эффектов высокочастотной рТМС, направленной на контралатеральную область M1 и на S2. Исследователи определили 41 % пациентов в каждой группе краткосрочными респондерами, в то время как 18 % пациентов со стимуляцией области S2 были долгосрочными респондерами, а со стимуляцией области M1 — только в 6 % случаев; сопутствующего снижения баллов по шкале для оценки уровня КД не наблюдалось ни в одной из групп [19]. Метаанализ показал, что высокочастотная рТМС с использованием F-8-C области ДЛПФК, M1 или шейных сегментов не влияла на восприятие боли у пациентов с травмой спинного мозга [21]. В ряде исследований оценивались эффекты протоколов рТМС с другими типами катушек. М. Cervigni и соавт. (2018) использовали Н-катушку для двусторонней стимуляции области M1, со значительным снижением баллов интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале, но без улучшения баллов КД [22]. R. Galhardoni и соавт. (2019) изучали рТМС с использованием двойной конической и Н-6 катушек для стимуляции поясной коры и островковой доли у пациентов с НБ, вызванной инсультом или поражением спинного мозга, и не обнаружили различий в показателях боли и КД по сравнению с контрольной группой [35]. Таким образом, данные, касающиеся стимуляции иных, чем M1, зон головного мозга, являются противоречивыми и неполными, что требует проведения дальнейших исследований, направленных на изучение применения различных типов катушек.

Среди проанализированных исследований также наблюдается вариабельность выбора ориентации F-8-C. Е.М. Khedr и соавт. (2015) использовали F-8-C, ориентированную параллельно межполушарной

среднесагиттальной линии [14], а Н. Lin и соавт. (2018) — F-8-C, ориентированную на 45° кзади от средней линии [14, 17]. В обоих исследованиях сообщалось об эффективности высокочастотной рТМС при НБ с КД. В других работах не были отражены данные о выбранной ориентации катушки F-8-C.

В нескольких исследованиях также изучалась долгосрочная эффективность высокочастотной рТМС при НБ и КД [14, 15, 17, 19, 22, 26]. Эффекты высокочастотной стимуляции продолжались до 3 мес в исследовании с общим количеством импульсов 15 000 [26], хотя наиболее устойчивые терапевтические эффекты были достигнуты при проведении дополнительной 5-месячной поддерживающей фазы [15].

Анализ литературы позволил сделать вывод, что рекомендуемый протокол рТМС для НБ [13] не является достаточным для одновременной коррекции проявлений КД. Перспективным в терапии сочетания НБ с КД является применение модифицированных протоколов с увеличением количества сеансов рТМС и общего количества импульсов, а также введение поддерживающей фазы стимуляции после проведения основного курса с ежедневными сессиями [15, 18, 26]. Использование других типов катушек, кроме F-8-C, для стимуляции ДЛПФК, S2 или шейных сегментов без расширения протокола рТМС не повышает эффективность терапии НБ с КД [24, 30–33].

Проанализировав ряд оригинальных исследований и обзорных статей по применению рТМС для лечения НБ и КД, мы отметили разнообразие и неоднородность используемого оборудования, дизайна исследований и протоколов стимуляции, что затрудняет разработку рекомендаций стандартного протокола эффективного лечения НБ с КД. Тем не менее чаще всего использовалась катушка F-8-C с 2 вариантами ориентации: катушка располагалась параллельно межполушарной среднесагиттальной линии [14] или ее поворачивали под углом 45° [17]. К сожалению, многие исследования не сообщают об ориентации F-8-C, которая должна быть выбрана в качестве стандартной. В 2 исследованиях использовались двойная коническая катушка и Н-катушка [29, 35]. Чаще всего для терапии НБ и КД стимуляции подвергалась область M1 головного мозга, контралатеральная месту боли [14, 15, 17–19, 23, 26–29]. Также оценивался эффект рТМС контралатеральной зоны S2 [19], билатеральной стимуляции M1 [22] и/или левой ДЛПФК [8]. Обычно применялись 10 сеансов рТМС в течение 2 нед [14, 17, 19, 22, 24, 26]. В одном из исследований использовались 2 фазы стимуляции: вводная фаза с 12 сеансами в течение 3 нед и поддерживающая фаза с 1 сеансом 1 раз в 2 нед в течение следующих 5 мес, что повысило и продлило эффективность курса [29]. Средняя продолжительность стимуляции за сеанс составляла от 7 до 50 мин [14, 19]. Количество импульсов за сеанс обычно составляло около 1500, в 1 исследовании пациенты получали



15 000 импульсов за сеанс [26]. Во всех исследованиях применялась высокочастотная рТМС (5–20 Гц). В большинстве случаев использовалась интенсивность стимула 80 % от порога моторного ответа (ПМО) [14, 15, 18, 23, 26, 28]. Область тела для получения моторных вызванных потенциалов для определения ПМО зависела от болевой зоны и соответствующих корковых областей представительства М1. Самая высокая краткосрочная эффективность (до 1 мес при НБ) зарегистрирована в исследовании, в котором использовался протокол стимуляции контралатеральной М1 импульсами 20 Гц интенсивностью 80 % от ПМО в течение 7 мин, 10 пачками по 10 с, с 30-секундным интервалом между ними [14]. Лучшие долгосрочные результаты (длительность эффекта до 3 мес) получены в исследованиях с использованием 1 фазы рТМС контралатеральной М1 с использованием 10 ежедневных сеансов по 40 мин (300 пачек по 5 с, с 3-секундными паузами между ними; импульсы 10 Гц интенсивностью 80 % от ПМО) [26]. В то же время работа Н. Hodaј и соавт. (2020) показала повышение эффективности рТМС на этапе поддерживающей терапии [15]. Эффективность терапии оказалась меньше для протоколов, использующих для стимуляции другие области мозга [35], более короткие сессии [23, 27, 29] или частоту стимуляции <5 Гц [28, 29]. Однако в некоторых исследованиях сообщалось об эффективном применении рТМС области S2 [19]. Больше половины проанализированных исследований не показали снижения баллов по психометрическим шкалам для оценки депрессии [16, 19–23, 25–35].

Анализ протоколов рТМС, примененных в лечении пациентов, страдающих НБ и КД, показал, что наиболее рекомендуемые и эффективные протоколы использовали катушку F-8-C, со стимуляцией контралатеральной области М1, с применением 10 или более ежедневных сеансов с частотой 10–20 Гц, интенсивностью 80–90 % от ПМО и с количеством импульсов не меньше 1500 за сеанс, а также с модификациями в виде увеличения количества сеансов и общего количества импульсов и/или с проведением поддерживающей фазы. Комбинированная стимуляция нескольких областей мозга, таких как S2 и ДЛПФК, может быть более перспективна, чем воздействие только на М1 [9, 19], однако малое число данных не позволяет сделать однозначные выводы. Проведение дополнительной поддерживающей фазы после основной фазы лечения может усилить и продлить терапевтический эффект транскраниальной магнитной стимуляции [9, 15]. Сравнение результатов нескольких исследований позволяет сделать вывод, что применение протоколов с меньшим количеством сеансов и общим числом импульсов обладает меньшим эффектом и меньшей продолжительностью терапевтического воздействия в отношении НБ с КД.

На наше исследование накладывают ограничения такие факторы, как малое число работ по исследованию рТМС в контексте одновременной терапии НБ и депрессии, а также неоднородный дизайн проанализированных исследований. Мы видим необходимость дальнейшего уточнения рекомендаций, касающихся параметров протоколов рТМС, нацеленных на одновременную терапию НБ и КД.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161(9):1976–82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
- Van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013;111(1):13–8. DOI: 10.1093/bja/aet123
- Murnion B.P. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Austral Prescr* 2018;41(3):60–3. DOI: 10.18773/austprescr.2018.022
- Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136(3):380–7. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.013
- Llorca-Torrallba M., Camarena-Delgado C., Suárez-Pereira I. et al. Pain and depression comorbidity causes asymmetric plasticity in the locus coeruleus neurons. *Brain* 2022;145(1):154–67. DOI: 10.1093/brain/awab239
- Cherif F., Zouari H.G., Cherif W. et al. Depression prevalence in neuropathic pain and its impact on the quality of life. *Pain Res Manag* 2020;2020:7408508. DOI: 10.1155/2020/7408508W
- Wong W.S., Chen P.P., Yap J. et al. Chronic pain and psychiatric morbidity: a comparison between patients attending specialist orthopedics clinic and multidisciplinary pain clinic. *Pain Med* 2011;12(2):246–59. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.01044.x
- Cheour M., Ellouze F., Zine I., Haddad M. Evaluation de la depression par l'inventaire de beck chez des patients souffrant de douleurs chroniques. *L'information Psychiatrique* 2009;85(4):335. DOI: 10.3917/inpsy.8504.0335
- Leung A., Shirvalkar P., Chen R. et al. Transcranial magnetic stimulation for pain, headache, and comorbid depression: INS-NANS Expert Consensus Panel Review and Recommendation. *Neuromodulation* 2020;23(3):267–90. DOI: 10.1111/ner.13094
- Brainsway's Deep TMS EU Cleared for Neuropathic Chronic Pain. Available at: <https://www.brainsway.com/treatments/chronic-pain/>.
- Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли* 2018;4(58):5–41. Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal Of Pain* 2018;4(58):5–41. (In Russ.)
- Ахапкин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И. и др. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство: Клинические рекомендации. Взрослые. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 89 с.

- Akhapkin R.V., Bukreeva N.D., Vazagaeva T.I. et al. Depressive episode, recurrent depressive disorder: Clinical guidelines. Adults. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2021. 89 p. (In Russ.)
13. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
  14. Khedr E.M., Kotb H.I., Mostafa M.G. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: a randomized clinical trial. *Eur J Pain* 2015;19(4):519–27. DOI: 10.1002/ejp.576
  15. Hodaj H., Payen J.F., Hodaj E. et al. Long-term treatment of chronic orofacial, pudendal, and central neuropathic limb pain with repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2020;131(7):1423–32. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.03.022
  16. Diao Y., Xie Y., Pan J. et al. The effectiveness of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with neuropathic orofacial pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Neural Plast* 2022;2022:6131696. DOI: 10.1155/2022/6131696
  17. Lin H., Li W., Ni J., Wang Y. Clinical study of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for thalamic pain. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(27):e11235. DOI: 10.1097/MD.00000000000011235
  18. Zhao C.G., Sun W., Ju F. et al. Analgesic effects of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with acute central poststroke pain. *Pain Ther* 2021;10(2):1085–100. DOI: 10.1007/s40122-021-00261-0
  19. Ojala J., Vanhanen J., Harno H. et al. A randomized, sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation targeting M1 and S2 in central poststroke pain: a pilot trial. *Neuromodulation* 2022;25(4):538–48. DOI: 10.1111/ner.13496
  20. Li L., Huang H., Yu Y. et al. Non-invasive brain stimulation for neuropathic pain after spinal cord injury: a systematic review and network meta-analysis. *Front Neurosci* 2022;15:800560. DOI: 10.3389/fnins.2021.800560
  21. Yu B., Qiu H., Li J. et al. Noninvasive brain stimulation does not improve neuropathic pain in individuals with spinal cord injury: evidence from a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2020;99(9):811–20. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001421
  22. Cervigni M., Onesti E., Ceccanti M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic neuropathic pain in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn* 2018;37(8):2678–87. DOI: 10.1002/nau.23718
  23. Attal N., Ayache S.S., Ciampi De Andrade D. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *Pain* 2016;157(6):1224–31. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000510
  24. Defrin R., Grunhaus L., Zamir D., Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(12):1574–80. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.025
  25. Gao C., Zhu Q., Gao Z. et al. Can noninvasive brain stimulation improve pain and depressive symptoms in patients with neuropathic pain? A systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2022;64(4):e203–e215. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2022.05.002
  26. Ma S.M., Ni J.X., Li X.Y. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces pain in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2015;16(11):2162–70. DOI: 10.1111/pme.12832
  27. Nurmikko T., MacIver K., Bresnahan R. et al. Motor cortex reorganization and repetitive transcranial magnetic stimulation for pain – a methodological study. *Neuromodulation*. 2016;19(7):669–678. DOI: 10.1111/ner.12444.
  28. Pei Q., Wu B., Tang Y. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at different frequencies for postherpetic neuralgia: a double-blind, sham-controlled, randomized trial. *Pain Phys* 2019;22(4):E303–E313.
  29. Hosomi K., Sugiyama K., Nakamura Y. et al. A randomized controlled trial of 5 daily sessions and continuous trial of 4 weekly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain. *Pain* 2020;161(2):351–60. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001712
  30. Onesti E., Gabriele M., Cambieri C. et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain* 2013;17(9):1347–56. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2013.00320.x
  31. Shimizu T., Hosomi K., Maruo T. et al. Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb: a randomized, double-blind crossover trial of an H-coil and figure-8 coil. *J Neurosurg* 2017;127(5):1172–80. DOI: 10.3171/2016.9.JNS16815
  32. Yılmaz B., Kesikburun S., Yaşar E., Tan A.K. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2014;37(4):397–400. DOI: 10.1179/2045772313Y0000000172
  33. Kang B.S., Shin H.I., Bang M.S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(10):1766–71. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.04.008
  34. André-Obadia N., Zyss J., Gavaret M. et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin* 2018;48(3):143–69. DOI: 10.1016/j.neucli.2018.05.038
  35. Galhardoni R., Aparecida da Silva V., García-Larrea L. et al. Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain. *Neurology* 2019;92(18):e2165–e2175. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007396
  36. Ayache S.S., Ahdab R., Chalah M.A. et al. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016;20(9):1413–22. DOI: 10.1002/ejp.864

**Вклад авторов**

А.Я. Гайдук, Д.А. Смирнова, Я.В. Власов: формулировка задачи обзора, оформление документов исследования, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи;

О.В. Чigareва, Д.С. Астафьева, Т.И. Шишковская, А.И. Стрельник: сбор данных литературы, их систематизация и анализ, написание статьи.

**Authors' contributions**

A.Ya. Gayduk, D.A. Smirnova, Ya.V. Vlasov: formulation of the review task, paperwork for the study, writing, editing and final approval of the article; O.V. Chigareva, D.S. Astafyeva, T.I. Shishkovskaya, A.I. Strelnik: collection of literature data, its systematization and analysis, writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.С. Астафьева / D.S. Astafyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6694-5424>

Я.В. Власов / Ya.V. Vlasov: <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

А.И. Стрельник / A.I. Strelnik: <https://orcid.org/0000-0001-9589-5289>

О.В. Чигарева / O.V. Chigareva: <https://orcid.org/0009-0005-5064-6234>

Е.А. Маркина / E.A. Markina: <https://orcid.org/0000-0002-1983-5476>

Т.И. Шишковская / T.I. Shishkovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>

Д.А. Смирнова / D.A. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-9591-4918>

А.Я. Гайдук / A.Ya. Gayduk: <https://orcid.org/0000-0002-4015-3162>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа является частью комплексного лонгитюдного мультидисциплинарного проекта «Банк инновационных нейропсихиатрических исследований», реализуемого Международным научно-образовательным центром нейропсихиатрии, и поддержана грантом «Приоритет-2030» для ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 075-15-2023-241 от 13 февраля 2023 г.).

**Funding.** The work is part of a comprehensive longitudinal multidisciplinary project “Bank of innovative neuropsychiatric research”, implemented by the International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, and supported by a grant “Priority-2030” for Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia (No. 075-15-2023-241 dated February 13, 2023).

**Статья поступила:** 07.04.2023. **Принята к публикации:** 10.05.2023.

**Article submitted:** 07.04.2023. **Accepted for publication:** 10.05.2023.