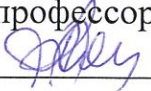


**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный специалист  
по психиатрии Департамента  
здравоохранения города Москвы  
д.м.н., профессор

 Г.П. Костюк  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 8



« 29 » АПРЕЛЯ 2021 г.  
2021

**ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ  
МЕТОДОМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Методические рекомендации № 32

Москва 2021

УДК 616.8-085.84:616.89

ББК 56.14:53.54

П86

**Организация-разработчик:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

**Составители:**

**Захарова Наталья Вячеславовна**, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории фундаментальных методов исследования научно-клинического исследовательского центра нейропсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»,

**Мамедова Галина Шакировна**, лаборант - исследователь лаборатории фундаментальных методов исследования научно-клинического исследовательского центра нейропсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы».

**Рецензенты:**

**Цукарзи Эдуард Эдуардович**, кандидат медицинских наук, руководитель отделения интенсивной терапии и нелекарственных методов лечения Московского научно-исследовательского института психиатрии - филиала ФГБУ «Национальный медицинский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Курмышев Марат Витальевич**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» по медицинской части.

Терапия резистентных депрессий методом транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга: методические рекомендации / Составители Н.В. Захарова, Г.Ш. Мамедова; под общей редакцией д-ра мед. наук, проф. Г.П. Костюка. М.: 2021. 56 с.

Предназначение: Рекомендации предназначены для специалистов в области психического здоровья, материал может быть использован для постдипломной подготовки врачей-психиатров, а также при обучении ординаторов и студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета.

*Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.*

© Захарова Н.В., Мамедова Г.Ш., 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	4
Введение	5
Общие положения регламента и стандарты процедуры тмс	7
Устройство аппарата тмс и методы воздействия	8
Диагностические и подготовительные процедуры	12
Терапевтические тактики тмс при резистентных депрессиях	17
Лечение резистентных депрессивных состояний при рекуррентном депрессивном расстройстве методом тмс	20
Лечение резистентных депрессивных состояний при биполярном аффективном расстройстве методом тмс	28
Лечение перинатальных депрессий методом тмс	30
Лечение резистентных депрессий с коморбидной патологией	33
Осложнения, нежелательные явления и ограничения тмс	38
Заключение	43
Список литературы	44
Приложение 1	54
Приложение 2	55

## СОКРАЩЕНИЯ

- БАР – биполярное аффективное расстройство  
БДР – большое депрессивное расстройство  
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота  
ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора  
ДМЗ – добавочная моторная зона  
КБТ – когнитивно-поведенческая терапия  
мТМС – монофазная транскраниальная магнитная стимуляция  
ПАВ – психоактивные вещества  
ПМО – порог моторного ответа  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция  
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция  
ТЦА – трициклические антидепрессанты  
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭСТ – электросудорожная терапия  
ЭЭГ – электроэнцефалография BDNF – мозговой нейротрофический фактор  
сTBS – непрерывный тета-ритм  
FDA – Американское агентство по контролю за лекарствами и продуктами питания  
iTBS – перемежающийся тета-ритм  
M1 – первичная моторная кора  
NMDA – N-метил-D-аспартат  
QALY – год жизни, скорректированный на качество  
S1 – первичная соматосенсорная кора  
TBS – стимуляция тета-ритмом

## ВВЕДЕНИЕ

Резистентными к терапии принято называть пациентов, которые не отвечают на монотерапию как минимум двумя антидепрессантами [1]. Эта дефиниция сопряжена с активной дискуссией в научной литературе, так как отсутствие улучшения состояния на фоне лечения может быть следствием различных факторов - как психопатологических, так и соматических, социальных, психологических и т.д. Устойчивость гипотимической симптоматики наблюдается при различных формах аффективных расстройств (рекуррентном депрессивном расстройстве, биполярном аффективном расстройстве, дистимии, перинатальных депрессиях).

Преодоление резистентности депрессивной симптоматики - одна из актуальных задач клинической психиатрии по данным литературы, препараты первой линии оказываются неэффективными у 30% пациентов с униполярной депрессией, при этом у половины из них не наступает редукции симптомов при интенсификации схемы лекарственной терапии [2-4], а у порядка 60% пациентов резидуальные депрессивные проявления сохраняются и после интенсивной терапии антидепрессантами [5], что актуализирует задачу аугментации психофармакотерапии немедикаментозными методами.

С клинико-динамической точки зрения резистентность можно определить либо как хронификацию депрессивного расстройства, либо как выход в неполную ремиссию с длительным персистированием остаточной депрессивной симптоматики.

В этиопатогенетическом ключе выделяют несколько вариантов диагностированной резистентности (или причин неэффективности лечения) [2,6-8], перечисленных в табл. 1.

Для преодоления резистентности предложено несколько лечебных стратегий: добавление в лекарственную схему препаратов других классов (антипсихотиков и/или нормотимиков), активные методы психотерапии и психокоррекции, а также несколько способов модуляции головного мозга - электросудорожная терапия (ЭСТ) и более щадящие методы воздействия - прежде всего транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [5,9-12].

Таблица 1

## Варианты резистентности депрессивных расстройств [2,6–8]

вариант резистентности	частота развития	причины проявления
униполярные депрессии	<i>от 18% до 27%</i>	<i>как правило - явления “подпороговой биполярности” или “биполярного диатеза” замедляют эффект антидепрессантов, назначаемых без нормотимиков</i>
депрессии при БАР	<i>от 41% до 65%</i>	
первичная (истинная)	<i>крайне редкая</i>	<i>биологические и психопатологические факторы неблагоприятного течения</i>
вторичная терапевтическая	<i>редкая</i>	<i>феномен “адаптации” к препаратам или фармакогенетические особенности (например, скорость метаболизма препарата в печени)</i>
псевдорезистентность	<i>самая распространенная</i>	<i>неадекватная терапия низкими дозами антидепрессантов*</i>
интолерантность	<i>редкая</i>	<i>повышенная чувствительность к препаратам с развитием нежелательных явлений, препятствующих терапевтическому эффекту</i>

\* среди причин неадекватной терапии необходимо отметить не только “ятрогенные” факторы, как недооценка коморбидной психической или соматической патологии и/или недостаточность психокоррекционных мероприятий, но и социально-психологические причины, например, нон-комплаенс.

ТМС - это метод неинвазивной стимуляции головного мозга магнитными импульсами или серией импульсов с диагностическими или лечебными целями.

В целом, транскраниальная магнитная стимуляция - перспективная и активно развивающаяся терапевтическая методика, не только нашедшая широкое применение в психоневрологии, в том числе в качестве безопасного метода преодоления резистентности к психофармакотерапии, но и доказавшая экономическую целесообразность. Так, по экономическим расчетам, проведенным по методикам оценки QALY<sup>1</sup>, в США внедрение

<sup>1</sup> QALY (quality-adjusted life-year - годы жизни с поправкой на качество) показатель уровня полноценной социально активной жизни, который используется при принятии решений о распределении ресурсов при оценке стоимости-эффективности того или иного метода.

ТМС в практику лечения депрессивных расстройств обеспечивает на государственном уровне экономию в эквиваленте более 7 тыс. долларов для одного пациента [13].

В России транскраниальная магнитная стимуляция как способ лечения (в основном - дополнительного) все активнее внедряется в психиатрическую практику [9,10,12,14].

### **ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ РЕГЛАМЕНТА И СТАНДАРТЫ ПРОЦЕДУРЫ ТМС**

Юридический регламент метода ТМС в Российской Федерации включает транскраниальную магнитную стимуляцию в *разряд физиотерапевтических методов лечения* и регулируется соответствующими нормативными актами:

- Приказ Министерства Здравоохранения РФ N 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации»;
- санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг»
- Стандарт оснащения стационарного отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы;
- Стандарт специализированной медицинской помощи при новообразованиях гипофиза;
- Стандарт специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера;
- Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при задержке полового развития.

### **Основные санитарные требования и правила техники безопасности**

1. ТМС проводится в условиях специально оборудованного кабинета лечебно-профилактического учреждения, имеющего лицензию на проведение физиотерапевтических процедур;

2. Размещение в кабинете ТМС других аппаратов и устройств не допускается;

3. ТМС можно проводить пациентам как в условиях стационарного лечения, так и получающим медицинскую помощь амбулаторно;

4. Проведение ТМС возможно только при подписании пациентом информированного добровольного согласия на процедуру;

5. Перед проведением ТМС необходимо детальное обследование для исключения абсолютных противопоказаний и снижения риска осложнений при наличии относительных противопоказаний;

6. Перед проведением ТМС необходимо обязательное информирование пациентов о противопоказаниях и возможных побочных эффектах;

7. Решение о проведении курса ТМС принимается врачом, сертифицированным по этой методике лечения и не требует дополнительного визирования со стороны руководства ЛПУ;

8. До начала лечебного сеанса рекомендуется убедиться в корректном функционировании катушки, например, произвести одиночный импульс максимальной мощности в воздух и оценить качество звуковых или тактильных артефактов;

9. На всем протяжении процедуры врач ТМС обязан находиться рядом с пациентом;

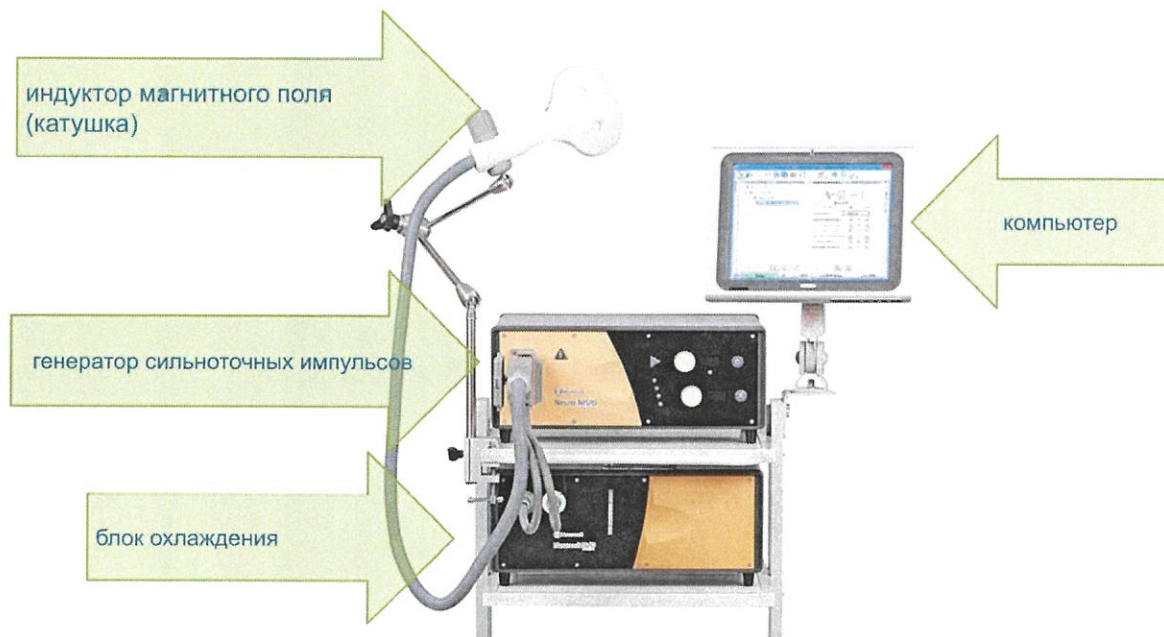
10. Необходимо обеспечить максимально возможную неподвижность головы пациента во время сеанса для снижения риска стимуляции других областей мозга при случайном смещении головы относительно закрепленной в кронштейне катушки;

11. При развитии нежелательных явлений во время сеанса процедуру требуется немедленно прекратить и оказать пострадавшему весь объем необходимой помощи.

## **УСТРОЙСТВО АППАРАТА ТМС И МЕТОДЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ**

В базовой комплектации (рис. 1) аппарат ТМС включает:

- генератор сильноточных импульсов (с напряжением до нескольких Ампер);
- катушка (индуктор) магнитного поля напряженностью до 3-5 Тесла, в виде англицизма катушку часто обозначают как “койл” в русской транскрипции;
- блок охлаждения, подающий охлаждающую жидкость в катушку, подвергающуюся значительному нагреванию при передаче мощных импульсов;
- программное обеспечение регуляции режима стимулирования, как правило, включает специально разработанную для курсов ТМС медицинскую информационную систему с возможностью ведения отдельной медицинской документации (по типу электронных амбулаторных карт или историй болезни для каждого пациента) и интеграцией отчетов в виде выписок о проведенных курсах в другие формы медицинских цифровых технологий.



*Рисунок 1. Базовая комплектация аппарата ТМС*

Для улучшения методов диагностики и терапии базовая комплектация может быть усилена дополнительными генераторами и блоками охлаждения для ультравысокочастотной стимуляции, а также синхронизируемой аппаратурой (миограф, энцефалограф и/или видеонавигатор).

**Катушка (индуктор) стимулятора** - основная манипула для лечебного воздействия. Как правило, это легко сменяемая комплектующая с возможностью выбора катушек различной конфигурации для разных целей стимуляции (исследовательско-диагностических, поверхностной лечебной стимуляции и лечебной стимуляции глубоких структур мозга).

Разработано несколько конфигураций катушек, применяемых для решения разных терапевтических задач (рис. 2).



*Рисунок 2. Кольцевой индуктор стимуляции*

**Кольцевой индуктор** с диаметром катушки от 70 до 150 мм (рис. 2) генерирует относительно слабое магнитное поле широкого диаметра (7-10 см), воздействующее

преимущественно на поверхностные ткани. Подходит для стимуляции скелетной

мускулатуры, также находит применение в урологии и колопроктологии. Применяется для снижения моторных расстройств при болезни Паркинсона при билатеральном воздействии высокочастотными импульсами на моторную кору М1.



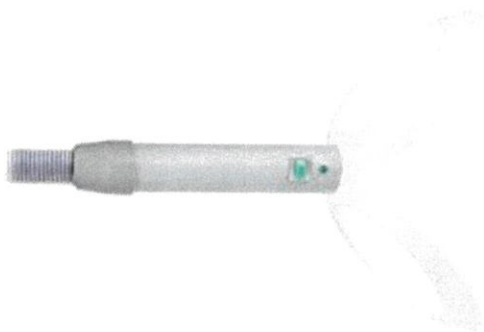
*Рисунок 3. Индуктор-восьмерка для транскраниальной стимуляции*

**Индуктор-восьмерка** (рис. 3) с двумя катушками диаметром 70-100 мм способна генерировать мощный импульс небольшого диаметра. Подходит для диагностики и терапии.



*Рисунок 4. Угловой индуктор-восьмерка для транскраниальной стимуляции*

**Угловой индуктор-восьмерка** (рис. 4) с кривизной поверхности соответствующей анатомии головы с диаметром катушек 70-100 мм генерирует импульс достигающий глубины 4-5 см от поверхности головы. Применяется при терапии психических расстройств.



*Рисунок 5. Двойной конический индуктор для глубокой транскраниальной стимуляции*

**Двойной конический индуктор** (рис. 5) с диаметром катушек до 125 мм и кривизной поверхности, соответствующей анатомии головы. Генерирует мощные импульсы, достигающие глубоких структур. Способен стимулировать корковые зоны центров иннервации нижних конечностей, подкорковых структур (галамуса, базальных ганглиев), мозжечка.

Посредством катушки в зависимости от целей и задач стимуляции можно подавать **несколько типов магнитных стимулов:**

монофазный стимул (mTMS) - ток в катушке индуктора протекает в одном направлении и активирует относительно однородную популяцию нейронов, нарастая и спадая по экспоненте; используются в диагностических или исследовательских целях;

парный монофазный стимул это, по сути, два монофазных стимула, разделенных паузой, могут быть разными по амплитуде; используются в диагностических или исследовательских целях;

бифазный стимул - направление тока в катушке индуктора двустороннее и генерируют сложный паттерн нейронной активации, являясь базой для терапевтического воздействия путем ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS).

мета-стимуляция (мета-ритм, TBS) пачка (burst) бифазных стимулов это стимуляция, в которой вместо одиночного импульса генерируется несколько бифазных стимулов с высокой частотой (до 100 Гц) - можно давать более 600 импульсов за 3 минуты, чем достигаются аналогичные или более выраженные возбуждающие эффекты, по сравнению со стимуляцией в 10 Гц; используется в лечебных целях, имея преимущества перед другими методами стимуляции за счет подачи большого количества импульсов за короткое время.

**Показания для ТМС** - крайне широки. Вернее будет сказать, что магнитная стимуляция может быть полезна при любом из психических расстройств и на сегодняшний день проблема в отсутствии доказавших свою эффективность адекватных протоколов (с определенными частотой, количеством импульсов за сеанс, соотношением с ПМО и, самое главное - таргетной зоной воздействия). Другими словами, для большинства психических расстройств лечебные протоколы пока не созданы, но это только вопрос времени.

Противопоказания для ТМС практически отсутствуют.

**Абсолютным противопоказанием является только наличие металлических инородных тел в области головы** (как медицинского назначения - например, кохлеарные имплантаты, так и случайные артефакты после травм).

Возрастные ограничения:

Проведение ТМС у детей и подростков возможно с учетом особенностей созревания кортикоспинального тракта и целей терапии [15]

Верхней возрастной границы нет. ТМС доказала эффективность в процессе восстановления утраченных после инсульта функций.

Во время беременности нет оснований опасения неблагоприятного воздействия на плод. Опубликованы результаты нескольких наблюдений безопасного применения ТМС для лечения депрессии во время беременности, но доказательная база пока недостаточная для внедрения в широкую практику.

**Относительные противопоказания** (когда следует применять этот метод с осторожностью):

- инородные металлизированные предметы (прежде всего, приборы для глубокой стимуляции мозга, металлические внутричерепные костные, зубные или кохлеарные протезы, имплантированные рядом с головой помпы и насосы, водитель сердечного ритма, зубные протезы, пирсинг и т.д.), когда есть риск их перемещения или перегревания в зоне магнитного поля;

- патология, определяющая повышенный риск пароксизмальной судорожной активности (верифицированные локальные изменения в эпилептогенных очагах, лечение препаратами, снижающими порог судорожной готовности, тяжелые ЧМТ с потерей сознания в анамнезе, хирургическое лечение головного мозга в анамнезе, риск резкой отмены ПАВ при их злоупотреблении (ТМС не противопоказана для лечения аддиктивных расстройств, речь идет о риске тяжелой абстиненции, способной привести к эпилептической активности);

Подчеркнем, что даже наличие отклонений на ЭЭГ в виде эпилептической активности не является абсолютным противопоказанием для стимуляции интактных для эпилепсии зон.

В целом, оценка потенциальной пользы и риска осложнений проводится индивидуально в каждом случае специалистами, сертифицированными по методике проведения ТМС, а помещение для сеансов должно быть оснащено всем необходимым для оказания неотложной помощи.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ**

**Определение интенсивности воздействия** рассчитывается в % от величины порога моторного ответа (ПМО) с самого начала внедрения ТМС в качестве стандартной процедуры поиска “горячей точки моторного ответа”.

ПМО - важная диагностическая характеристика, от которой зависит интенсивность стимуляции и представляет собой минимальную силу магнитной индукции, при которой в мышечных тканях возникает моторный ответ. Для ее определения катушку располагают на поверхности головы в проекции центра иннервации мышц большого пальца руки

(m. abductor pollicis brevis) подают минимальную амплитуду магнитного поля. Увеличивая амплитуду на 5% за один шаг, находят такую силу магнитного импульса, при которой возникает моторный ответ (непроизвольное сокращение мышц пальца).

ПМО необходимо измерять через каждые 3-5 сеансов, так как показатель динамичный и зависит от множества факторов.

#### **Определение точки воздействия**

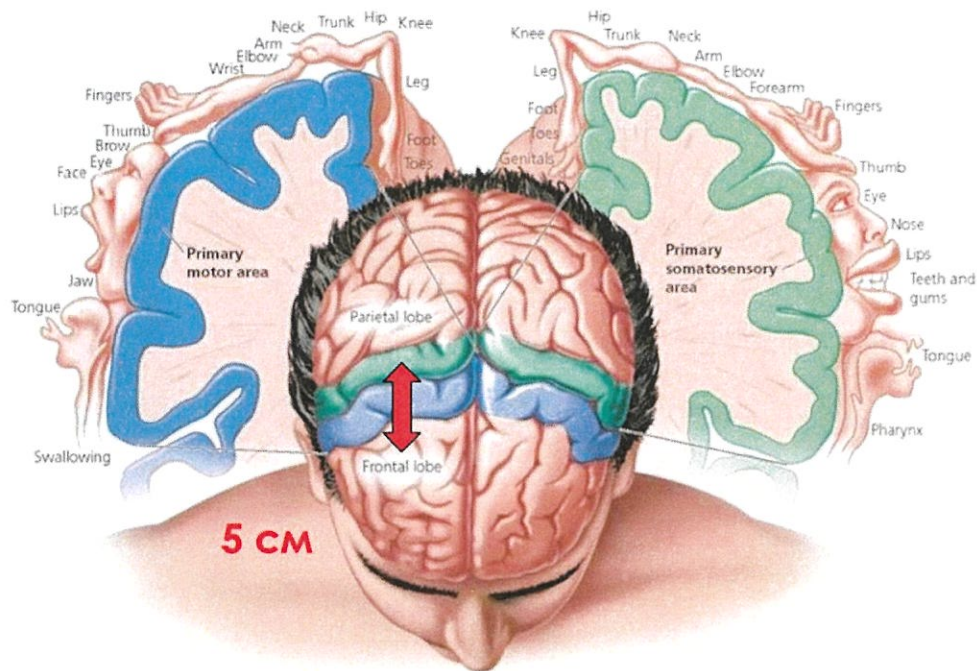
В подавляющем большинстве протоколов стимуляции доступных поверхностных структур головного мозга (не глубже 4-5 см от катушки, соприкасающейся с внешней поверхностью черепа) воздействие оказывается на дорсолатеральную префронтальную кору (ДЛПФК) справа или слева. Эта зона коры охватывает не более 4-5 см<sup>2</sup>, что как раз соответствует площади производимого на катушке луча магнитного поля, достигающего указанной глубины после преодоления толщи черепа и мягких тканей головы.

Зону ДЛПФК можно определить, ориентируясь на внешние анатомические образования головы (краниометрический метод) либо с помощью методов нейровизуализации (видеонавигационный метод).

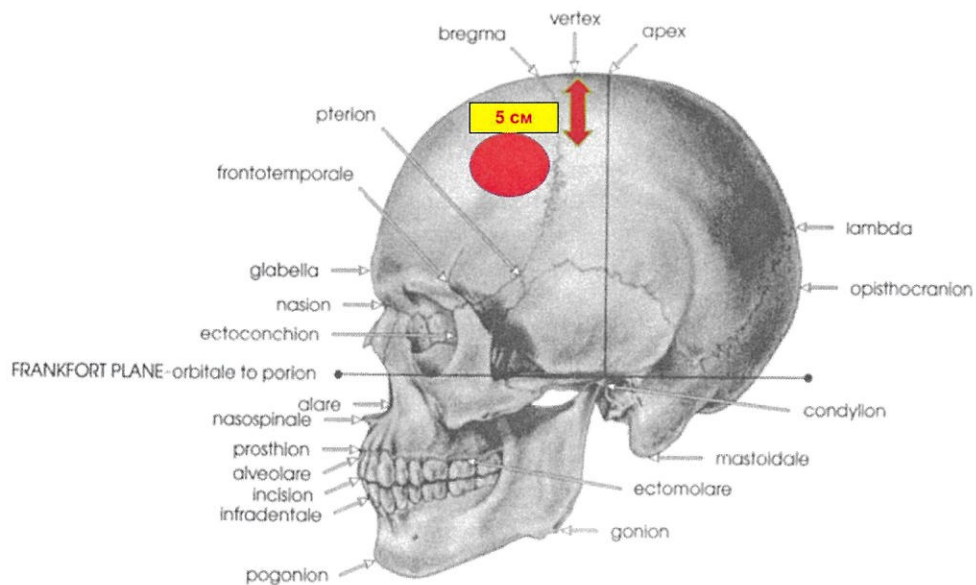
**Краниометрический метод** (рис. б) включает несколько измерений, для которых, как правило, используется мягкая рулетка или сантиметровая лента.

Алгоритм краниометрии включает следующие этапы:

1. определить наибольший продольный диаметр черепа: для этого надо отмерить расстояние по средней фронтальной линии между *glabella* и *opisthokranion* (переносицей и затылочным бугром)
2. определить локализацию точки vertex: она находится ровно посередине наибольшего продольного диаметра и в качестве наиболее высоко расположенной в медиально-сагиттальной плоскости точка черепа
3. определить проекцию моторной коры на поверхности головы: пролегает на 5 см латеральнее и фронтальнее от vertex
4. определить проекцию зоны дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) - залегающей на 5 см фронтальнее от точки максимального ответа на стимуляцию области иннервации большого пальца руки в первичной моторной коре.



Craniometric Points, Lateral View



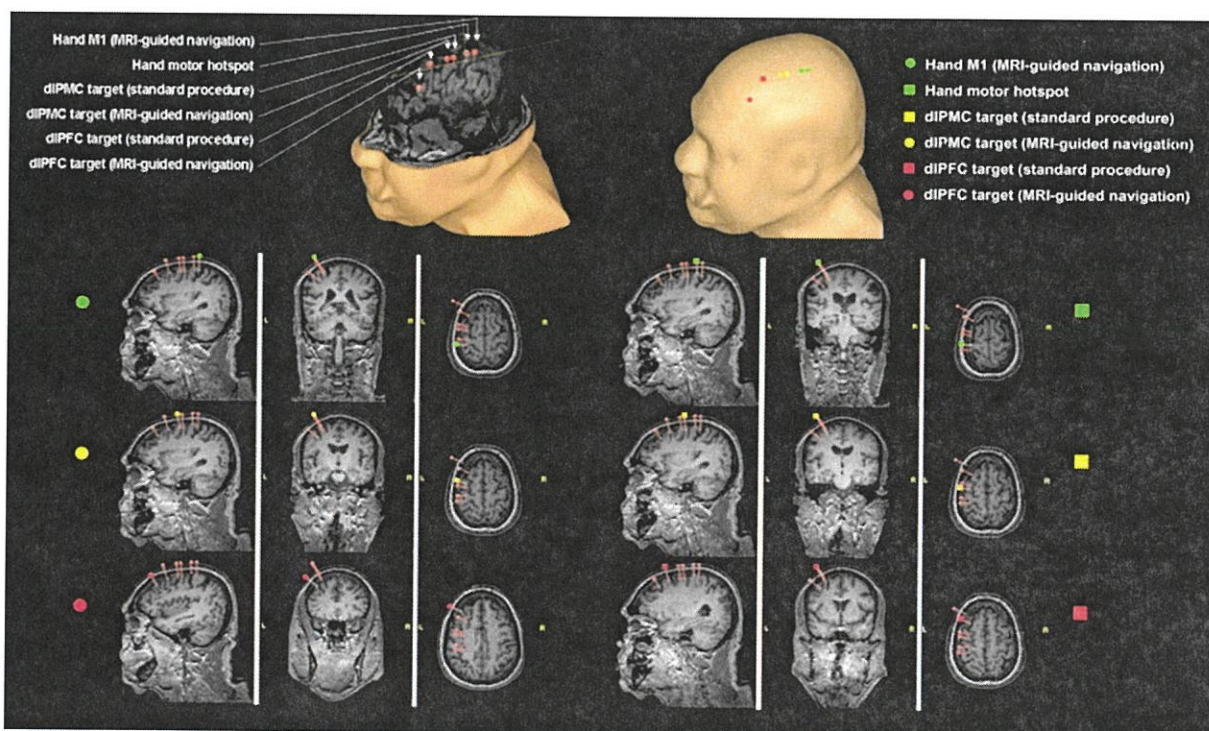
*Рисунок 6. Схема алгоритма определения проекции ДЛПФК краниометрическим методом.*

Другими словами, стандартная процедура определения “горячей точки” рекомендует располагать катушку индуктора в проекции ДЛПФК - на 5 см фронтальнее от точки ПМО.

Несмотря на доказанную целесообразность такого подхода, к нему есть существенные критические замечания, основанные на данных о ландшафте поверхности головного мозга, полученных с помощью более совершенной техники.

**Видсонавигация для ТМС** с точным до нескольких миллиметров расположением катушки стимуляции над целевой зоной возможна при использовании современных систем видеомониторинга структуры головного мозга в режиме реального времени. Установлено, что в проекции определяемой “по правилу 5 см” находится большая часть премоторной, а не префронтальной коры, а ДЛПФК залегает на расстоянии 7 см от “горячей точки” ПМО [16–18] или в положении F3 международной системы позиционирования электродов 10–20 ЭЭГ [18].

Системы состоят из видеокамеры, подключенной к специальному нейрофизиологическому оборудованию, позволяющему сопоставить данные датчиков на голове пациента во время сеанса ТМС с результатами функционального МРТ-сканирования, проведенного накануне.



**Рисунок 7.** Пример изображения проекций головного мозга видеонавигационной системы для ТМС<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Заимствовано из открытого источника [17] с соблюдением авторских прав и редакционной политики издательства ELSEVIER.

На монитор выводится масштабируемое изображение коры головного мозга пациента с метками расположения импульса, идущего с катушки. Это позволяет решить несколько клинически значимых проблем (связанных с вариативностью размеров структурно функциональных зон головного мозга у разных людей, риском смещения катушки на повторных сеансах при рутинном приеме пациентов в условиях большого потока, сложностью оценки “достаточности” интенсивности стимуляции или риском направлять магнитные импульсы в зону, не несущую функциональной нагрузки и т.д.), то есть, без риска смещения электромагнитной волны проводить процедуры максимально персонализировано для каждого пациента.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ТАКТИКИ ТМС ПРИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЯХ

Терапевтический эффект ТМС в аспекте редукции психопатологических проявлений связан с благоприятным воздействием на процессы нейропластичности за счет нормализации физиологических межнейронных взаимодействий и метапластичности [21] путем активации или дезактивации дисфункциональных систем нейротрансмиссии. Другими словами - посредством модуляции электрохимической передачи сигналов между нейронами: подаваемым через катушку стимулятора магнитный импульс (или серия импульсов) генерируют электрическое поле в нейрональной ткани, что приводит к деполяризации мембран межаксональных связей с последующим распространением потенциалов, оказывающих благоприятное воздействие за счет усиления процессов нейропластичности. Сочетание ТМС с назначением антидепрессантов ускоряет достижение терапевтического ответа и наступления ремиссии, снижая сроки интенсивной/купирующей терапии в два раза (эффект достигается в течение двух недель вместо четырех без ТМС) как при лечении СИОЗС [19], так и при назначении ТЦА [20], без повышения риска развития нежелательных явлений [21–23].

Нейрофизиологическая основа действия магнитного импульса при ТМС заключается в изменении межнейронных связей и активности нейротрансмиттеров в зоне воздействия, что отражается в усилении регионального кровотока, выявленного при нейровизуализации коры мозга в ходе исследований эффекта ТМС [24]. Например, регуляция дисбаланса активности ГАМК, дофамина и серотонина в моторной коре отражается в уменьшении межполушарной разницы периода кортикального ответа в момент произвольного сокращения скелетных мышц, выраженного при депрессии. Этот феномен обнаружен у пациентов с депрессией при фМРТ с моторными задачами до и после курсов ТМС [25].

При лечении депрессии с помощью ТМС используются возможности аппарата генерации различного количества импульсов магнитного поля за один сеанс (от 1 до нескольких тысяч) с разной частотой (от 0,5 до 100 Гц), интенсивностью (рассчитывается по характеристике порога моторного ответа ПМО). При этом выбор методики стимуляции (частота импульсов, количество импульсов за сеанс, их интенсивность в соотношении с порогом моторного ответа) можно сравнить с искусством титрования дозы лекарственных препаратов.

Базовый принцип лечения заключается в различии подходов, учитывающих межполушарную асимметрию [26]:

- *низкочастотная стимуляция в диапазоне до 2 Гц оказывает “тормозящее” действие, снижает уровень тревоги по шкале HAMD-A*

- *высокочастотная стимуляция (более 5 Гц) - оказывает “активизирующее” действие, снижает уровень депрессии по шкале HAMD-D*

Эти эффекты приняты за основу при разработке лечебных протоколов, но с учетом клинических особенностей каждого пациента и опыта врача допустимо применение различных протоколов ТМС и их сочетание в одном курсе - после нескольких сеансов высокочастотной стимуляции можно провести низкочастотные или в один день чередовать разные виды стимуляции при билатеральном воздействии.

Не лишним будет отметить *отсроченный положительный эффект* ТМС: в части случаев спустя несколько дней или недель после завершения курса стимуляции происходит более значительная редукция симптоматики. По-видимому, такая тенденция связана с тем, что магнитная стимуляция воздействует не только на локальные нейронные сети в одной зоне, но и на отдаленные от стимулируемой области структуры за счет активизации нескольких узлов коннектома, включая не только кортикальные образования, но и подкорковые структуры. Например, увеличение содержания дофамина в базальных ганглиях при стимулировании ДЛПФК или первичной моторной коры [27]. Для оценки эффективности курса ТМС целесообразно обследование пациентов в динамике спустя 1-3 месяца после терапии.

**Таргетная зона воздействия:** дорсолатеральная префронтальная кора.

Эта зона выбрана не только в силу поверхностного расположения и простоты определения локализации. ДЛПФК является ключевым узлом синаптической связности нейронных трактов между лобными отделами и подкорковыми структурами, и воздействие на нее способствует восстановлению корково-корковой и корково-подкорковой регуляции [28–31].

По данным Lafaucheur [32], на период 2014 года были опубликованы данные о лечении 3682 пациентов с депрессией, при этом во всех случаях методика соответствовала основным парадигмам стимуляции праворуких людей [33–35]:

- **низкочастотное (до 1 Гц) воздействие на правую ДЛПФК** в качестве индукции нейронального торможения аномальной гиперактивности этой зоны;

- **высокочастотное воздействие (более 10 Гц) на левую ДЛПФК** с целью реактивации патологической гипofункции этой области.

Указанные рекомендации основаны на результатах фундаментальных исследований нейровизуализации асимметричных изменений функционирования структур головного мозга при депрессиях, свидетельствующих о снижении метаболизма в лобных и префронтальных отделах слева с компенсаторным гиперметаболизмом справа при этом выраженность указанной асимметрии отражает клиническую картину депрессии [36].

**Определение количества сеансов и стимулов за один сеанс** - это один из вопросов терапевтической тактики, остающийся в компетенции врача ТМС, способного индивидуально подобрать нужный каждому конкретному пациенту протокол.

Как правило, рутинные протоколы рассчитаны на 20 сеансов (по 5 в неделю исключая выходные дни), но возможны как сокращение, так и пролонгация курса терапии с переходом на “поддерживающий” режим до одного сеанса в неделю. Эффект можно оценить после 10 сеансов и принять решение об изменении режима терапии.

Установлено, что эффективным может быть курс не менее чем из 10 сеансов при 1000-1200 стимулов за сеанс при интенсивности 100% ПМО [37,38], при этом эффективность повышается при увеличении количества импульсов - до 3000 за сеанс.

**Определение частоты стимуляции** зависит от врачебного решения применения высоко- или низкочастотного протокола и оптимальности длительности сеанса в каждом случае. С учетом личностных особенностей пациента, загруженности кабинета ТМС и пр. возможно применение процедур длительностью от 3 до 40 минут с одинаковой интенсивностью и равным количеством стимулов за сеанс без снижения эффективности магнитной стимуляции. Длительные сеансы оправданы в случаях необходимости сочетания ТМС и психотерапии в одно время.

**Определение длительности курса** происходит также индивидуально и подразумевает стандартные протоколы из 20 сеансов, получаемых в течение 4 недель по будним дням. В отдельных случаях возможно постепенное начало терапии (1-2 сеанса в неделю) с последующей интенсификацией (до 4 сеансов в день) и постепенным снижением частоты процедур с переходом на “поддерживающий” режим 2-4 сеанса в месяц.

## ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ РЕКУРРЕНТНОМ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ МЕТОДОМ ТМС

При составлении рекомендаций использовалась общепринятое ранжирование убедительности доказательств данных, полученных в ходе исследований различного класса клинических испытаний [39,40]:

**РКИ класса I** - это проспективные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания со скрытием оценки исхода в репрезентативной выборке ( $n > 25$  пациентов, получавших активное лечение). В РКИ I класса обязательны сокрытие рандомизации, четкие дефиниции критериев терапевтического ответа и оценки исхода, строгие критерии включения/невключения/исключения, учет риска и снижение возможности систематических ошибок, рандомизация однородной выборки с одинаковыми клиническими и социо демографическими характеристиками, либо адекватная статистическая поправка на различия.

**РКИ класса II** представляют собой рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, проведенные на малых выборках ( $n < 25$ ) и/или без проспективного наблюдения.

**РКИ класса III** включают все другие контролируемые исследования.

**РКИ класса IV** - это неконтролируемые исследования, серии случаев и отчеты о случаях.

В таблицах ниже будут представлены протоколы ТМС с указанием на уровень доказательности, согласно мировым стандартам [40]:

**Level A** («определенно эффективный или неэффективный»): убедительные результаты как минимум двух исследований класса I или одного исследования класса I и не менее двух независимых последовательных исследований класса II.

**Level B** («вероятно эффективный или неэффективный»): убедительные результаты двух независимых исследований класса II или одного исследования класса II и не менее двух последовательных независимых исследований класса III.

**Level C** («возможно, эффективный или неэффективный»): только одно убедительное исследование класса II или как минимум два убедительных исследования класса III. На основании результатов Level C рекомендации применения методов не даются до проведения дополнительных исследований.

ТМС с точки зрения доказательной медицины представляется как эффективный и

безопасный метод, проверенный в ходе сотен многоцентровых, в том числе и двойных слепых плацебо-контролируемых<sup>3</sup> клинических испытаний, по которым уже составлено несколько метаанализов высокого качества. Терапия депрессий методами ТМС получила одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США еще в 2008 году, а в последующем эффективность и безопасность признана ведущими международными организациями в области психического здоровья (Американской психиатрической ассоциацией, Канадской организацией по лечению аффективных и тревожных расстройств и Всемирной федерацией биологической психиатрии).

Согласно выводам Европейской группы экспертов, публикуемым с 2014 года [32], анализ независимых двойных слепых, плацебо-контролируемых многоцентровых клинических испытаний ТМС подтверждает эффективность и безопасность некоторых протоколов ТМС при депрессии [43–49].

Ниже представлены перечни протоколов стимуляции при депрессиях с указанием уровня доказательности (табл. 2).

Рекомендуется назначать ТМС в режимах с высоким уровнем доказательности (Level B и A).

**Таблица 2**  
**Перечень протоколов высокочастотной ТМС ДЛПФК слева**

<i>Level A</i>				
авторы, год	n (испытания/плацебо)	протокол стимуляции	% респондеров	% ремиссии
Pascual-Leone et al., 1996 [50]	17	5 сеансов по 2000 импульсов 10 Гц, 90% ПМО	24	48
George et al., 1997 [51]	12	10 сеансов по 800 импульсов 20 Гц, 80% ПМО	-	16
Berman et al., 2000 [52]	20 (10/10)	10 сеансов по 800 импульсов 20 Гц, 80% ПМО	10	35

<sup>3</sup> Специальные плацебо-катушки, не способные проводить магнитный стимул, выпускаются с 2000-х годов и внешне не отличающиеся от лечебных, производя точно такие же звуковые и тактильные артефакты, что позволяет применять протоколы с “ослеплением” и оператора ТМС [41,42].

George et al., 2000 [35,51]	30 (20/10)	10 сеансов по 1600 импульсов 5 Гц, 100% ПМО	60	48
		10 сеансов по 1600 импульсов 20 Гц, 100% ПМО	30	28
Garcia-Toro et al., 2001 [53]	35 (17/18)	10 сеансов по 1200 импульсов 20 Гц, 90% ПМО	29	30
Padberg et al., 2002 [54]	31 (20/10)	10 сеансов по 1500 импульсов 10 Гц, 90% ПМО	20	15
		10 сеансов по 1500 импульсов 10 Гц 100% ПМО	30	30
Fregni et al., 2004 [55]	42 (21/21)	10 сеансов по по 3000 импульсов 15 Гц, 110% ПМО сравнение с fluoxetine	43	38%
Jorge et al., 2004 [56]	20 (10/10)	10 сеансов по 1000 импульсов 10 Гц, 100% ПМО	30	38
Rossini et al., 2005 [57]	54 (37/17)	10 сеансов по 600 импульсов 15 Гц, 80% ПМО	28	-
		10 сеансов по 600 импульсов 15 Гц, 100% ПМО	61	-
Rossini et al., 2005 [58]	99 (50/49)	10 сеансов по 900 импульсов escitalopram, sertraline, or venlafaxine 15 Гц, 100% ПМО через 2 недели	51	-
		escitalopram, sertraline, or venlafaxine 15 Гц, 100% ПМО 900 pulses, 10 sessions через 5 недель	80	-
Rumi et al., 2005 [20]	46 (22/24)	Amitriptyline + 20 сеансов по 1250 импульсов 5 Гц, 120% ПМО	95	57
Su et al., 2005 [21]	30 (20/10)	10 сеансов по 1600 импульсов 20 Гц, 100% ПМО	60	58

		10 сеансов по 1600 импульсов 5 Гц, 100% ПМО	60	54
Herbsman et al., 2009 [59]	68 (35/33)	15 сеансов по 1600 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	20	-
Anderson et al., 2007 [60]	29 (13/16)	20-30 сеансов 1000 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	43	55
O'Reardon et al., 2007 [41]	301 (155/146)	10-30 сеансов 3000 импульсов 10 Гц, 120% ПМО	23	-
Bretlau et al., 2008 [19]	45 (22/23)	10 сеансов по 1289 импульсов 8 Гц, 90% ПМО	33	-
Jorge et al., 2008 [61]	92 (48/44)	10 сеансов по 1200 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	33	33
		15 сеансов по 1200 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	39	42
<b>Level B</b>				
Klein et al., 1999 [33]	70 (36/34)	10 сеансов по 120 импульсов 1 Гц, 110% ПМО	49	47
Januel et al., 2006 [62]	27 (11/16)	16 сеансов по 120 импульсов 1 Гц, 90% ПМО	64	54
Fitzgerald et al., 2008 [63]	60	20 сеансов по 900 импульсов 1 Гц 110% ПМО	30	-
Bares et al., 2009 [64]	60 (29/31)	20 сеансов по 600 импульсов 1 Гц, 100% ПМО	33	-

В ходе сравнительных исследований действия ТМС и психофармакотерапии отмечены положительные эффекты нейростимуляции, сопоставимые с действием антидепрессантов - венлафаксина и флуоксетина при значительном преимуществе ТМС в аспекте развития нежелательных явлений [55,64]. Назначение ТМС на фоне приема антидепрессантов

вызывает усиление фармакологического действия препаратов, что ускоряет терапевтический эффект и становление ремиссии [20].

Испытания ТМС показали некоторые клинико-динамические предикторы большей эффективности высокочастотной стимуляции с длительным положительным результатом при обследовании через 6-12 недель после курса терапии, особенно у пациентов моложе 45 лет, у которых резистентность депрессивной симптоматики зафиксирована только после одного неэффективного курса антидепрессантов. Такие артефакты представлены в таблице 3 с указаниями режимов стимуляции.

**Таблица 3**  
**Некоторые клинические особенности, обнаруженные при РКИ ТМС**

<i>Высокочастотная ТМС ДЛПФК слева (Level A)</i>			
<b>авторы, год</b>	<b>n (исп/плац)</b>	<b>протокол</b>	<b>результаты</b>
Bortolomasi et al., 2007 [65]	19 (12/7)	5 сеансов по 800 импульсов 20 Гц, 90% ПМО	значительная редукция симптоматики по шкале Бека через 1-4 недели
Loo et al., 2007 [66]	38 (19/19)	20 сеансов по 1500 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	положительная динамика по шкале MADRS через 2 и 6 недель
Lisanby et al., 2009 [67]	301 (155/146)	20 сеансов по 3000 импульсов 10 Гц, 120% ПМО	лучший эффект после одного курса АД
George et al., 2010 [68]	190 (92/98)	10-30 сеансов по 3000 импульсов 10 Гц, 120% ПМО	ремиссия во всех наблюдениях
Paillère Martinot et al., 2010 [69]	48 (34/14)	10 сеансов по 1600 импульсов 10 Гц, 90% ПМО	активация метаболизма во фронтальной области при латерализации левого полушария
Triggs et al., 2010 [70]	48 (16/18/14)	10 сеансов по 2000 импульсов 5 Гц, 100% ПМО	стимуляция ДЛПФК справа более эффективна

Ray et al., 2011 [71]	40 (20/20)	10 сеансов по 1200 импульсов 10 Гц, 90% ПМО	эффективно при психотической депрессии
Baeken et al., 2013 [72]	20	20 сеансов по 1560 импульсов 20 Гц, 110% ПМО	эффективность выше при коннективности субгенуальной и префронтальной зон
Aguirre et al., 2011 [73]	34 (19/15)	20 сеансов по 1200 импульсов 1 Гц, 110% ПМО	эффект лучше у пациентов моложе 45 лет

Безусловно, анализ литературы свидетельствует о более высоком уровне доказательности высокочастотной ТМС по сравнению с низкочастотной - для протоколов с индукцией импульсов 10-20 Гц получены результаты Level A. Однако ряд работ проведены для сравнения двух режимов. Оказалось, что эффективность нейростимуляции с низкой частотой подачи магнитных импульсов не отличается от подачи импульсов с высокой частотой (табл. 4).

**Таблица 4**  
**РКИ сравнения эффективности высоко- и низкочастотной ТМС**

<i>Level B</i>			
авторы, год	п (испытания/плацебо)	протокол стимуляции	результат, вывод
Fitzgerald et al., 2003 [45]	60 (20/20/2)	10 сеансов по 1000 импульсов 10 Гц 100% ПМО	нет разницы в эффективности, лучший результат после повторных курсов
		10 сеансов по 300 импульсов 1 Гц 100% ПМО	
Pörrner et al., 2003 [74]	30 (20/10)	10 сеансов по 800 импульсов 20 Гц 90% ПМО	нет разницы в эффективности
		10 сеансов 120 импульсов 1 Гц 110% ПМО	

Chistyakov et al., 2005 [75]	59 (43/16)	10 сеансов по 450 импульсов 10 Гц 100% ПМО	нет разницы эффективности; эффект коррелирует с изменением параметров возбудимости коры
		10 сеансов по 450 импульсов 3 Гц 110% ПМО	
Isenberg et al., 2005 [76]	28 (14/14)	20 сеансов по 450 импульсов 20 Гц	нет разницы эффективности
		20 сеансов по 450 импульсов 1 Гц	
Fitzgerald et al., 2007 [77]	26 (15/11)	15 сеансов по 750 импульсов 10 Гц 100% ПМО	нет разницы эффективности
		15 сеансов по 750 импульсов 1 Гц 110% ПМО	
Stern et al., 2007 [78]	45	10 сессий по 1600 импульсов 10 и 1 Гц 110% ПМО	нет разницы между стимуляцией левой ДЛПФК 10 Гц и правой ДЛПФК 1 Гц
		10 сессий по 1600 импульсов 10 и 1 Гц 110% ПМО	
Fitzgerald et al., 2009 [79]	27 (слева 16/ справа 11)	15 сеансов по 1500 импульсов 10 Гц 100% ПМО	нет разницы эффективности
		15 сеансов по 720 импульсов 1 Гц 110% ПМО	
Rossini et al., 2010 [80]	74 (слева 32/ справа 42)	10 сеансов по 600 импульсов 15 Гц 100% ПМО	нет разницы эффективности
		10 сеансов по 600 импульсов 1 Гц 100% ПМО	

Предложено несколько протоколов с **билатеральной стимуляцией ДЛПФК** - когда за один день проводятся два сеанса высоко- и низкочастотного воздействия с промежутком 1-4 часа. Такой метод безопасен, не вызывает нежелательных явлений или ухудшения состояния, однако мнения о его целесообразности пока противоречивы - в нескольких работах эффект билатеральной стимуляции не превосходил эффекта стимуляции ДЛПФК с одной стороны (табл. 5).

Таблица 5

## РКИ сравнения эффективности высоко- и низкочастотной ТМС

<i>Комбинированная (билатеральная) ТМС ДЛПФК справа и слева</i>			
авторы, год	n	протокол стимуляции	результаты, выводы
Conca et al., 2002 [81]	36 (слева 12/ билатер 12/ контроль 12)	слева 5 сеансов по 1300 импульсов 10 Гц 110% ПМО	нет разницы эффективности
		билатерально 5 сеансов по 1000 импульсов 10 Гц + 300 импульсов 1 Гц 110% ПМО	
Hausmann et al., 2004 [82]	38 (25/13)	слева 10 сеансов по 2000 импульсов 20 Гц 100% ПМО	нет разницы эффективности
		билатерально 10 сеансов по 2000 импульсов 10 Гц + 600 импульсов 1 Гц 120% ПМО	
Fitzgerald et al., 2006 [83]	50 (25\25)	10-30 сеансов 140 импульсов 1 Гц 110% ПМО + 750 импульсов 10 Гц 110% ПМО	отношение респондеров в испытании к плацебо 44:8%
Garcia-Toro et al., 2006 [84]	30 (20/10)	10 сеансов по 1200 импульсов 10 Гц 110% ПМО + 1800 импульсов 1 Гц 110% ПМО	эффективность доказана по сравнению с плацебо
McDonald et al., 2006 [85]	62 (50/12)	10 сеансов по 1000 импульсов 10 Гц 110% ПМО + 600 импульсов 1 Гц 110% ПМО	эффективность доказана по сравнению с плацебо
Pallanti et al., 2010 [69]	60 (20/20/20)	30 сеансов 420 импульсов 1 Гц 110% ПМО + 1000 импульсов плацебо; 30 сеансов 420 импульсов 1 Гц + 1000 импульсов 10 Гц 110% ПМО; 30 сеансов 420 импульсов 1 Гц 110% ПМО	ТМС справа эффективнее билатеральной в плацебо контролируемом испытании

Fitzgerald et al., 2011 [34]	219	-	нет разницы эффективности различной стимуляции
Blumberger et al., 2012b [86]	74 (24/28/22)	30 сеансов по 1450 импульсов 10 Гц 100% ПМО слева 30 сеансов по 465 импульсов 1 Гц 120% ПМО справа + 750 импульсов 10 Гц 100% ПМО слева	билатеральная стимуляция эффективнее других в плацебо контролируемом испытании
Fitzgerald et al., 2012 [87]	66 (24/22/20)	30 сеансов по 1500 импульсов 10 Гц 120% ПМО + 900 импульсов плацебо 30 сеансов по 1500 импульсов 10 Гц 120% ПМО + 900 импульсов 1 Гц 120% ПМО	ТМС слева эффективнее билатеральной в плацебо контролируемом испытании
Fitzgerald et al., 2013 [88]	179		нет разницы эффективности односторонней и билатеральной ТМС

## ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ МЕТОДОМ ТМС

Первой линией терапии депрессий при БАР остается психофармакотерапия [89], применение которой в ряде случаев может быть сопряжено с недостаточной эффективностью, развитием нежелательных явлений снижающих комплаентность, сложными лекарственными взаимодействиями с препаратами, назначаемыми по поводу коморбидной психической или соматической патологии [90–92], что актуализирует необходимость внедрения альтернативных, нелекарственных методов терапии.

ТМС терапия резистентных к фармакотерапии депрессий при БАР заслуживает отдельного пояснения. Принято считать, что патофизиология гипотимии при биполярной депрессии отличается от униполярной (что учитывается при психофармакотерапии), однако в большинстве проведенных исследований ТМС депрессии, доказавших свою эффективность,

выборки были смешанными. То есть, протоколы ТМС были испытаны на пациентах обеих нозологических групп без дифференциации специфического эффекта, но с доказанной безопасностью в аспекте риска инверсии фазы в маниакальное состояние. В последующем установлено несколько клинико-динамических предикторов лечения биполярной депрессии методом ТМС:

- быстрый ответ на ТМС выступает предиктором хорошего прогноза и наоборот - неэффективность ТМС прогностически неблагоприятный фактор [93];

- увеличение числа сеансов (не менее 15) или количества стимулов за сеанс повышает эффективность терапии [94];

- допустима модификация или смена протокола на усмотрение лечащего врача с интенсификацией стимуляции или наоборот - снижением активности воздействия в каждом конкретном случае [95];

- целесообразна билатеральная стимуляция ДЛПФК 1 Гц справа и 10 Гц слева в один день [96] в течение всего курса 4-6 недель [97];

Инверсия аффективной фазы с развитием маниакального состояния - основной фактор риска при биполярном течении депрессии. Однако в ходе множества исследований ТМС доказательств достоверности развития этого осложнения не получено - развитие мании при адекватном назначении нормотимических препаратов на фоне магнитной стимуляции происходит не чаще чем в других условиях [98].

В целом, при терапии резистентных депрессий БАР (табл. 6) необходимо придерживаться общей стратегии лечения этого заболевания:

- глубокий анализ анамнестических данных с установлением особенностей цикличности расстройства;

- нормотимические препараты представляются первой линией терапии;

- прием антидепрессантов повышает риск развития мании;

- оценку динамики состояния в период стимуляции необходимо проводить не реже 2 раз в неделю;

- необходимо дифференцировать терапевтический ответ при лечении депрессии от начала маниакальной фазы;

- при развитии мании необходимо сделать перерыв курса ТМС, стабилизировать состояние до нормотимии и оценить целесообразность продолжения нейростимуляции.

Таблица 6  
Перечень протоколов ТМС биполярных депрессий

<i>Level B C</i>			
авторы, год	n	протокол стимуляции	результаты, выводы
Nahas et al., 2003 [99]	23 (11/12)	10 сеансов по 1600 импульсов 5 Гц, 110% ПМО	эффективность не превышает плацебо
Dolberg et al., 2002 [100]	20 (10/10)	20 сеансов, характеристики протокола не указаны	положительный эффект в исследовательской группе, особенно выраженный через 2 недели лечения
	5 (4/1)	8 сеансов по 100 импульсов 1 Гц 95% ПМО	репликация результатов Dolberg et al., 2002 - эффективность ТМС выше плацебо
Fitzgerald et al., 2016 [96]	46 (23/23)	20 сеансов по 1000 стимулов 110% ПМО 1 Гц 10 Гц	эффективность не превышает плацебо нет разницы эффективности разной частоты
Dell'Osso et al., 2009 [101]	11	15 сеансов по 300 стимулов 1 Гц 110% ПМО	6 - респондеры 3 - ремиссия 9 - положительный эффект
Dell'Osso et al., 2015 [95]	33 (11/11/11)	20 сеансов: 420 стимулов 1 Гц 110% ПМО 900 стимулов 1 Гц 110% ПМО 759 стимулов 10 Гц 80% ПМО	улучшение у всех участников без разницы эффективности протоколов инверсия фазы в 1 набл.

### ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ДЕПРЕССИЙ МЕТОДОМ ТМС

Депрессии в период гестации и в послеродовой период развивающиеся у 10-15% женщин, влекут за собой гормональный дисбаланс, осложняющий беременность с риском преждевременных родов и низкой массы тела плода; кроме того, перинатальные депрессии сопряжены с нарушением формирования привязанности, злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами, риском материнского суицида [103,104]. Основная сложность терапии перинатальных депрессий состоит в сопоставлении ожидаемого эффекта и риска осложнений как для матери, так и для плода/новорожденного в связи с проницаемостью

плацентарного и гематолактационного барьера для антидепрессантов и опасности процедуры ЭСТ, что является неприемлемым для плода или новорожденного.

Первый случай успешной нейростимуляции женщины в перинатальном периоде опубликован в 2008 году, в последующем проведено несколько нерандомизируемых исследований, а в 2019 году завершено плацебо контролируемое испытание ТМС (табл. 7). Мировой опыт, отраженный в современном мета анализе 2021 года [105], свидетельствует о возможности лечения перинатальных депрессий методом ТМС со значительными шансами эффективности при отсутствии нежелательных явлений для матери и плода. Безопасность ТМС связана с тем, что действие магнитного поля локализовано и ограничено зоной стимуляции и не достигает органов малого таза и грудных желез.

Отдаленный эффект для новорожденного проанализирован в работе Eryilmaz G. и коллег в 2015 году [106]. Авторы проследили развитие 56 младенцев, матери которых страдали от депрессии в перинатальном периоде, при этом 30 женщин проходили курс ТМС, группу контроля из 26 человек составили роженицы с депрессиями, не получившие никакой терапии. Состояние новорожденных сравнивали на протяжении 14–63 месяцев и установили, что у троих детей, рожденных у матерей, получавших ТМС отмечались соматоневрологические расстройства (фебрильные судороги у одного и желтуха у двоих), при этом в группе контроля также у троих выявлены нарушения (желтуха у двоих и у одного младенца были трудности с набором веса). Конечно, эти данные весьма предварительные и неоднозначные, но вселяют надежду на возможность оказания помощи в сложных случаях перинатальных депрессий.

Терапия перинатальной депрессии методом ТМС должна проводиться с учетом всех возможных рисков и осложнений, а решение о назначении этого метода лежит в зоне ответственности всех врачей, работающих с роженицей. Стоит учесть несколько важных факторов, специфичных для перинатальных депрессий:

- обеспечить максимально комфортное положение пациентки в кресле для избежания риска сжатия нижней полой вены;

- внимательно оценивать психический статус особенно в первые дни стимуляции на предмет развития ажитации с риском проявления гипертонии, угрожающей развитием эклампсии;

- внимательно оценивать психический статус в последующие дни курса для дифференциации положительного ответа на терапию и выхода в гипоманиакальное состояние.

Таблица 7

## Перечень протоколов ТМС перинатальных депрессий

<i>Level C</i>				
авторы, год	п, возраст	гестация	протокол стимуляции	ср баллы по шкалам (до - после)
Monika Klírová et al., 2008 [107]	1 30 лет	16 недель	15 сеансов по 300 импульсов 1 Гц 100% ПМО ДЛПФК справа	BDI (29 - 12)
Monika Klírová et al., 2008 [107]	1 30 лет	31 неделя	15 сеансов по 2000 импульсов 20 Гц 100% ПМО ДЛПФК слева	MARDS (33 - 2)
Cohen et al., 2008 [108]	1 30 лет	20 недель	1 сеанс по 2000 импульсов 1 Гц 110% ПМО ДЛПФК справа	HDRS-17 (18 - 6)
Ferrão et al., 2018 [109]	3 35,7±2 лет	6,6±3,06 недель	42 сеанса по 3000 импульсов 10 Гц 120% ПМО ДЛПФК слева	HDRS-21 (24,3 - 7,3)
Ferrão et al., 2018 [109]	1 36 лет	8 недель	20 сеансов по 1800 импульсов 1 Гц 120% ПМО ДЛПФК справа	IHDRS-21 (12 - 6)
Tan et al., 2008 [110]	1 30 лет	от зачатия до родов	77 сеансов по 1000 импульсов 25 Гц 110% ПМО ДЛПФК слева	IHDRS-17 (38 - 4)
Zhang et al., 2010 [111]	1 28 лет	14 недель	42 сеанса по 1200 импульсов 1 Гц 90% ПМО ДЛПФК слева	HDRS-24 (35 - 8)

Garcia et al., 2010 [112]	7 34,11±6 лет	после родовые	20 сеансов по 1200 импульсов 1 Гц 90% ПМО ДЛПФК слева	HDRS-17 (22,7 - 2,1)
Hizli Sayar et al., 2014 [113]	30 32,7±3,7	14,3 ± 8 недель	18 сеансов по 1000 импульсов 25 Гц 100% ПМО ДЛПФК слева	HDRS-17 (26,7 - 13,0)
D. R. Kim et al., 2011 [114]	10 31,2±5,6 лет	25,8 ± 5,1 недель	20 сеансов по 300 импульсов 1 Гц 100% ПМО ДЛПФК справа	HDRS-17 (24,4 - 9,7)
Myczkowski et al., 2012 [115]	8 29,6±4,1 лет	4,1 ± 2,8 месяцев	25 сеансов по 1250 импульсов 5 Гц 120% ПМО ДЛПФК слева	HDRS-17 (29,1 - 18,5)
	6 26,6±7 лет	3,5 ± 2,74 месяцев	плацебо	HDRS-17 (26,7 - 24,8)
Kim D. et al., 2019 [116]	11 30,1±5,8 лет	22,2 ± 7,1 недель	20 сеансов по 900 стимулов 1 Гц 100% ПМО ДЛПФК справа	HDRS-17 (23,1 - 9,3)
	11 26,4±5,8 лет	25,7 ± 7,6 недель	плацебо	HDRS-17 (22,3 - 13,3)

### ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Диагностируя депрессию, врачи часто сталкиваются с коморбидными расстройствами, нередко превышающими по степени тяжести непосредственно гипотимические феномены. Наличие коморбидной патологии сопряжено со сложностями ведения таких пациентов с необходимостью сочетания нескольких методов воздействия в рамках комплексного подхода, индивидуального для каждого пациента. Ниже рассмотрим несколько расстройств, сопряженных с депрессиями и тактики нейромодуляции головного мозга магнитными импульсами при различных состояниях.

Необходимо отметить, что результаты РКИ лечения резистентной депрессии с коморбидной патологией других регистров редко проводились на высоком уровне, то есть представляли собой исследования класса II-III и поэтому не имеют значимой доказательной ценности. Однако применение ТМС в комплексной терапевтической стратегии представляется целесообразным с учетом того, что режимы стимуляции можно изменить в любой момент, что позволяет модифицировать нейромодуляцию для достижения максимального положительного эффекта.

Коморбидные *тревожные расстройства* являются предиктором неблагоприятного прогноза и снижения эффективности психофармакотерапии, то есть, одним из патогенетических звеньев формирования резистентных состояний. До сих пор не достигнут консенсус относительно эффективности различных модификаций ТМС при тех или иных сочетаниях депрессии и тревожных расстройств, доказательная база нескольких протоколов соответствует уровню В.

Существует мнение, что изолированные тревожные расстройства без гипотимии купируются быстрее, при этом *агорафобия и ипохондрическая тревога наименее курабельные симптомы*, а полиморфные состояния с персистенцией нескольких тревожных расстройств (например, сочетание ипохондрии и агорафобии, или генерализованной тревоги и панического расстройства и т.д.) на фоне депрессии значительно усложняет терапевтическую задачу и требует интенсификации нейромодуляции (увеличения частоты, интенсивности, количества импульсов за сеанс или числа сеансов).

По результатам современных мета-анализов высокого качества [117–119], эффективны протоколы как низко-, так и высокочастотной ТМС ДЛПФК с обеих сторон, в том числе билатерально. Можно отметить, редукция коморбидной психической патологии и формирование ремиссии зарегистрировано в 50-84,6% наблюдений, а ремиссия депрессии сформирована у 76,9% пациентов (табл. 7).

Низкочастотная ТМС при реабилитации и лечении пациентов с депрессией, *коморбидной с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР)* показало эффективность как в общей популяции, так и у комбатантов военных действий [120] при большом суммарном количестве импульсов, получаемых в течение всего курса стимуляции (например, 129 000 импульсов за курс из 36 сеансов [121]).

*Коморбидное сочетание депрессии и обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР)* часто оказывается резистентным к психофармакотерапии, что актуализирует разработку нелекарственной нейромодуляции и ТМС может быть эффективна в таких

случаях. Наличие obsессивной симптоматики и компульсий связаны с дисфункцией связности между передними отделами мозга (орбито-фронтальной зоны) и подкорковыми структурами (стриато-паллидо-таламический путь). При этом ДЛПФК, ОФК и премоторная зона аномально активизированы. Гиперактивация ДЛПФК приводит к снижению способности анализа информации (стимулов) и управления (контроля) реакциями на стимулы. Гиперактивность премоторной коры объясняет недостаток тормозящего контроля поведения за счет обширных связей этой зоны с подкорковыми структурами, в частности, полосатым телом. ОФК при гиперактивации теряет функциональность при регуляции эмоционального реагирования и мотивационного контроля. Соответственно, стимуляция этих зон магнитными импульсами способна восстановить баланс активности регионов головного мозга, что подтверждает метаанализ РКИ I и II класса [122]. Стоит отметить, что в эту работу включены РКИ, в которых стимуляции подвергали не только ДЛПФК, но и премоторную кору и орбитофронтальную зону без значительных нежелательных явлений с хорошим терапевтическим эффектом. Некоторые из протоколов лечения резистентной депрессии коморбидной ОКР представлены в табл. 7.

*Нейродегенеративные расстройства* в позднем возрасте часто сопряжены с депрессией, которая усугубляет когнитивные нарушения и трудно корабельна (например, при *болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона или в постинсультном периоде*) в силу снижения количества межнейронных связей и уменьшения объема тканей мозга.

Высокочастотная ТМС в области М1 и ДЛПФК слева оказалась эффективна на высоком уровне доказательности (level B) при лечении депрессии, коморбидной нейродегенеративным расстройствам, при этом оптимальным представляется сочетание нейромодуляции не только с психофармакотерапией, но и когнитивными тренингами, проводимыми прямо во время сеанса, а также проведение нескольких сеансов в течение дня [123]. Комплексное воздействие эффективно купирует как аффективные, так и коморбидные когнитивные и поведенческие нарушения, повышая тем самым функционирование пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, качество их жизни, снимая часть бремени с лиц, обеспечивающих уход [124].

Еще одним показанием для ТМС может быть депрессивное состояние после инсульта. По эпидемиологическим данным, порядка 15 млн человек во всем мире ежегодно переносят ОНМК и у 30% выживших развивается депрессивное состояние, которое у 50-70% пациентов оказывается резистентным к терапии антидепрессантами. Мета анализ, объединивший 22 РКИ, в которых приводятся результаты лечения ТМС 1764 пациентов с постинсультной

резистентной депрессией [125], свидетельствует о безопасности назначения нейростимуляции при этой патологии, а также высокой эффективности метода в комплексной реабилитации - улучшение настроения, снижение сосудистых нарушений и повышение повседневной активности. При этом особенно подчеркивается пролонгированный положительный эффект, который, вероятно, связан с восстановлением баланса между отдаленными зонами головного мозга и активизацией компенсаторных путей. Некоторые из эффективных протоколов терапии резистентной депрессии в постинсультном периоде приведены в табл. 7.

Важно: в большинстве РКИ транскраниальной магнитной стимуляции резистентных депрессий при нейродегенеративных расстройствах неинвазивная нейромодуляция сочеталась с активными лекарственными и нелекарственными методами терапии, в том числе антидепрессантами. Комплекс воздействий лекарственных и нелекарственных методов приводит к усилению эффекта каждого из них.

Опубликованы данные об эффективности *ТМС при резистентной к антидепрессантам депрессии, развившейся в коморбидности с алкогольной аддикцией*. Высокочастотная ТМС ДЛПФК слева способствует в таких случаях не только восстановлению аффективного фона, но и снижению тяги к алкоголю при улучшении когнитивных функций и конструктивной мотивации.

В таблице 8 представлен перечень протоколов ТМС, эффективность которых подтверждена в РКИ I и II класса при лечении резистентной депрессии с различными коморбидными расстройствами.

Таблица 8

РКИ I и II класса при лечении резистентной депрессии с различными коморбидными расстройствами

<i>Level B/C</i>					
авторы, год	n	КР*	протокол стимуляции	% ремиссии КР	% ремиссии депрессии
Carpenter et al., 2018 [126]	40	ПТСР	5 Гц ПФК справа	48,6	34,3
Clarke et al., 2019 [127]	248	ГТР, ПТСР, ПР, ОКР, АФ, СТР	30 сеансов 1 и 10 Гц 110% ПМО ДЛПФК билатерально	23,3	32,8
Gwynette et al., 2020м [128]	13	РАС	26 сеансов 10 Гц 100-120% ПМО, 3000 импульсов за сеанс ДЛПФК слева	-	40,0
Kumar et al., 2018 [129]	13	ПР	20 сеансов 20 Гц 110% ПМО, 1000 импульсов за сеанс ДЛПФК слева	53,8	46,2
Baczynski et al., 2014 [130]	1	РПП	20 сеансов 10 Гц по 3000 импульсов за сеанс ДЛПФК слева	100	100
Mantovani A. et al., 2013 [131]	25	ПР	20-40 сеансов 1 Гц 100% ПМО, по 1800 импульсов за сеанс ДЛПФК справа	67	50
White & Tavakoli, 2015 [132]	38	ГТР	1 и 10 Гц ДЛПФК билатерально	84,6	76,9
Philip et al., 2016 [121]	10	ПТСР	36 сеансов 5 Гц 120% ПМО по 3000 импульсов за сеанс ДЛПФК слева	40	50

Oznur et al., 2014 [120]	20	ПТСР	20 сеансов 1 Гц 80% ПМО по 600 импульсов за сеанс ДЛПФК справа	100	-
Ma et al., 2014 [125]	46	ОКР	10 сеансов 8-12 Гц 80% ПМО, всего 8720 импульсов за курс ДЛПФК билатерально	56	89
Felice A. et al., 2016 [133]	17	АЗ	10 сеансов 10 Гц 100% ПМО по 1000 импульсов за сеанс ДЛПФК слева	н/д	100

\*КР - коморбидное расстройство, ГТР - генерализованное тревожное расстройство, ПТСР - посттравматическое стрессовое расстройство, ПР - паническое расстройство, ОКР - обсессивно-компульсивное расстройство, АФ - агорофобия, СТР - социальное тревожное расстройство, РАС - расстройства аутистического спектра, РПП - расстройство пищевого поведения, ПИД - постинсультная депрессия, АЗ - алкогольная зависимость.

### ОСЛОЖНЕНИЯ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ТМС

В сопоставлении с ЭСТ и психофармакотерапией магнитная нейромодуляция - самый безопасный способ лечения, однако это не исключает риска развития нежелательных явлений, осложнений и необходимости учета особенностей эффекта при нейродегенеративных процессах в пожилом возрасте.

Почти все нежелательные эффекты быстро преходящи, легко купируются или носят неспецифический характер и чаще всего отражают общую реактивность организма. В таблице 9 приводятся данные о возможности риска развития нежелательных явлений при различных методах ТМС [134], а в таблице 10 представлены данные литературы [135] о распространенности самых частых осложнений.

Таблица 9

## Перечень нежелательных явлений ТМС (адаптировано по Rossi et al. 2009)

нежелательный эффект	низкочастотная ТМС	высокочастотная ТМС	iTBS
эпилептические приступы	не описаны	риск 1,4% при эпилепсии, 1% без эпилепсии	возможны
развитие мании	нет	возможно	не описаны
синкопе*	возможно	возможно	возможно
боль в месте стимуляции, мышц лица или шеи	не описаны	20-40%	возможны
преходящие нарушения слуха	возможны	возможны	не описаны
преходящие нарушения когнитивных функций	незначимые	незначимые	постоянное нарушение рабочей памяти
ожоги кожи под катушкой	нет	возможно	не описаны
гистотоксичность	незначимая	незначимая	не описаны
эндокринологические нарушения	изменения содержания ТТГ в сыворотке крови	изменения содержания ТТГ в сыворотке крови	не описаны

\* причины чаще соматического или неврологического характера, не связанного с ТМС;

Таблица 10

## Частота нежелательных явлений при ТМС

	Количество участников, отметивших нежелательные явления (%)	
	10 Гц рТМС (n = 204)	iTBS (n = 208)
головная боль	131 (64%)	136 (65%)
тошнота	22 (11%)	14 (7%)
головокружение	8 (4%)	18 (9%)
соматическое заболевание*	47 (23%)	46 (22%)
усталость	14 (7%)	16 (8%)
инсомния	14 (7%)	10 (5%)
тревога и ажитация	8 (4%)	9 (4%)
боль в спине или шее	7 (3%)	6 (3%)
несчастные случаи	2 (1%)	3 (1%)
рвота	1 (<1%)	1 (<1%)
тиннитус	1 (<1%)	3 (1%)
мигрень или аура	3 (1%)	4 (2%)
необычные ощущения	2 (1%)	4 (2%)

\* распространенные ОРВИ

В таблице 11 приведены рекомендации ведения пациентов при развитии различных нежелательных явлений при ТМС.

**Таблица 11**

**Нежелательные явления ТМС и подходы к их коррекции**

нежелательное явление	врачебная тактика
<b><i>ИЗМЕНЕНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ</i></b>	
тревога	сменить протокол
эмоциональная лабильность	сменить протокол
приступы немотивированного смеха	убрать катушку с проекции центра речи в зоне Брока
суицидальные мысли	отменить ТМС до стабилизации состояния скорректировать лекарственную схему
индуцированная мания	отменить ТМС до стабилизации состояния скорректировать лекарственную схему
<b><i>НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ</i></b>	
эпилептический приступ	уточнить причины (переутомление, алкогольная абстиненция, прием ПАВ, сниженный порог судорожной активности), провести ЭЭГ, отменить ТМС до стабилизации состояния
миалгии в зонах иннервации тройничного нерва	остановить сеанс, изменить расположение катушки и уменьшить интенсивность стимуляции
тики лица	остановить сеанс, изменить расположение катушки и уменьшить интенсивность стимуляции
головные боли, дискомфорт в области стимуляции	назначить анальгетики однократно, изменить положения катушки
астения	сменить протокол, при неэффективности отменить ТМС
головокружение	сменить протокол, при неэффективности отменить ТМС
нарушение слуха	использовать беруши, скорректировать терапию ототоксическими препаратами

судорожные пароксизмы	отменить стимуляцию, провести эпилептологическое обследование
<b><i>СОМАТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ</i></b>	
тошнота	однократно противорвотные
аритмия	изменить положение катушки, кардиологическое обследование
миалгии, артралгии	назначить анальгетики однократно, изменить положения катушки, снизить интенсивность стимуляции
эритема кожи	местные противовоспалительные средства
<b><i>ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С МЕТАЛЛИЧЕСКИМИ ПРЕДМЕТАМИ В ТЕЛЕ</i></b>	
ожоги	проконтролировать отсутствие украшений, татуировок, артефактов вблизи от места воздействия
осложнения при сокрытии информации о металлических предметах внутри тела	отменить ТМС, назначить дополнительную терапию по показаниям
осложнения при сокрытии металлических медицинских устройств внутри тела: выход из строя водителя ритма, лекарственной помпы, имплантированного дефибриллятора или стимуляторы	отменить ТМС, назначить дополнительную терапию по показаниям

Сочетание ТМС с лекарственной терапией безопасно, за исключением приема препаратов, снижающих порог судорожной активности, список которых приведен в таблице 12 [134]. В остальных случаях, коррекция терапии только по показаниям.

Таблица 12

## Список препаратов, снижающих порог судорожной активности

ВЫСОКИЙ РИСК ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	
АНТИДЕПРЕССАНТЫ	<i>Imipramine, Nortriptyline, Maprotiline, Amitriptyline, Doxipin</i>
АНТИПСИХОТИКИ	<i>Chlorpromazine, Clozapine</i>
ПРОЧИЕ	<i>Foscarnet, Theophylline, Ganciclovir, Amphetamine, Ketamine, Phencyclidine</i>
СРЕДНИЙ РИСК ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	
АНТИДЕПРЕССАНТЫ	<i>Mianserin, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline, Citalopram, Mirtazapine, Bupropion</i>
	<i>Fluphenazine, Pimozide, Haloperidol, Olanzapine, Quetiapine, Aripiprazole, Ziprasidone, Risperidone</i>
НОРМОТИМИКИ	<i>Lithium</i>
ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ	<i>Chloroquine, Mefloquine, Imipenem, Penicillin, Ampicillin, Cephalosporins, Metronidazole, Isoniazid, Levofloxacin, Cyclosporine, Chlorambucil, Vincristine, Methotrexate, Cytosine arabinoside</i>
ОТМЕНА УКАЗАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОВЫШАЕТ РИСК ЭПИСИНДРОМА	
	<i>Benzodiazepines Barbiturates Lamotrigine Phenytoin Ethanol</i>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга находит широкое применение в психиатрической практике как для диагностики патологических состояний, так и терапии сложных случаев развития резистентности к фармакологическим препаратам. Применение этого метода основано на результатах фундаментальных исследований нейрофизиологии, подтверждающих высокую степень нейропластичности мозга. Дисбаланс активности дорсолатеральной префронтальной коры, обнаруженный при депрессивных состояниях можно нивелировать с помощью магнитных импульсов с высоким терапевтическим потенциалом.

Приведенные в методических рекомендациях протоколы стимулирования прошли проверку в парадигме доказательной медицины, но в практической работе врачи часто сталкиваются с вариабельностью ответа на вмешательство. Это обуславливает максимальную персонализацию лечения. Высокой степени персонализации модулирующего воздействия можно достигнуть при использовании нейронавигационного оборудования, способного не только точно расположить катушку в проекции таргетной зоны, но и рассчитать интенсивность воздействия с учетом особенностей каждого пациента, что может способствовать интенсификации терапии и более быстрому достижению ремиссии, что особенно актуально при резистентных формах депрессий.

Методика ТМС подразумевает возможность расширения рекомендованных протоколов, например, сочетание билатеральной стимуляции, увеличение количества процедур (до четырех сеансов) в день, перевод на “поддерживающую” стимуляцию 1-2 раза в неделю и т.д.

Универсальность применения метода ТМС заключается в его оптимальной сочетаемости с другими способами лечения (фармакологическими, психотерапевтическими, физиотерапевтическими или реабилитационными) при относительной безопасности в аспекте нежелательных или побочных явлений обуславливает целесообразность широкого применения ТМС в психиатрической практике с развитием комплексных подходов оказания помощи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gaynes B.N. et al. Defining treatment-resistant depression // *Depress. Anxiety*. 2020. Vol. 37, № 2. P. 134–145.
2. Papakostas G.I., Fava M. *Pharmacotherapy for Depression and Treatment-Resistant Depression*. 2010.
3. Trivedi M.H. et al. Use of treatment algorithms for depression // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 8, № 5. P. 291–298.
4. Fava M. et al. Management of depression relapse: Re-initiation of duloxetine treatment or dose increase // *Journal of Psychiatric Research*. 2006. Vol. 40, № 4. P. 328–336.
5. *Therapie der Depression*. 2006.
6. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Second Edition // *APA Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Comprehensive Guidelines and Guideline Watches*.
7. Zimmermann P. et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009. Vol. 66, № 12. P. 1341–1352.
8. Rihmer Z., Gonda X. Antidepressant-resistant depression and antidepressant-associated suicidal behaviour: the role of underlying bipolarity // *Depress. Res. Treat.* 2011. Vol. 2011. P. 906462.
9. Tsukarzi E., Ilyin S., Mosolov S. P.1.022 Resistant depression treatment:rTMS vs ECT // *European Neuropsychopharmacology*. 2005. Vol. 15. P. S115.
10. Maslenikov N., Tsukarzi E., Mosolov S. P.838 Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression in schizophrenia: Focus on cognitive functions // *European Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 29. P. S557–S558.
11. Maslenikov N.V. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) effects on depression, negative symptoms and cognition in schizophrenia // *Brain Stimulation*. 2015. Vol. 8, № 2. P. 333.
12. Maslenikov N., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Treatment-resistant depression in schizophrenia: clinical response predictors of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *European Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 27. P. S693–S694.
13. Simpson K.N. et al. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: a health economics analysis // *Adv. Ther.* 2009. Vol. 26, № 3. P. 346–368.
14. Сергеевна М.Т. et al. Динамика альфа-ритма электроэнцефалограммы при транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга больных с резистентными депрессиями. *Российский психиатрический журнал*, 2019.
15. Croarkin P.E. et al. The emerging role for repetitive transcranial magnetic stimulation in optimizing the treatment of adolescent depression // *J. ECT*. 2010. Vol. 26, № 4. P. 323–329.

16. Herwig U. et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50, № 1. P. 58–61.
17. Alldab R. et al. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression // *Neurophysiol. Clin.* 2010. Vol. 40, № 1. P. 27–36.
18. Herwig U., Satrapi P., Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation // *Brain Topogr.* 2003. Vol. 16, № 2. P. 95–99.
19. Bretlau L.G. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial // *Pharmacopsychiatry*. 2008. Vol. 41, № 2. P. 41–47.
20. Rumi D.O. et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study // *Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 57, № 2. P. 162–166.
21. Su T.-P., Huang C.-C., Wei I.-H. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66, № 7. P. 930–937.
22. Huang C.-C., Su T.-P., Wei I.-H. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating medication-resistant depression in Taiwan: a preliminary study // *J. Chin. Med. Assoc.* 2005. Vol. 68, № 5. P. 210–215.
23. Filipic I. et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Augmentative rTMS in Treatment of Major Depressive Disorder (MDD): A Prospective Cohort Study in Croatia // *Psychiatr. Danub.* 2017. Vol. 29, № 1. P. 31–38.
24. Kito S., Hasegawa T., Koga Y. Cerebral blood flow in the ventromedial prefrontal cortex correlates with treatment response to low-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 66, № 2. P. 138–145.
25. Concerto C. et al. Different patterns of cortical excitability in major depression and vascular depression: a transcranial magnetic stimulation study // *BMC Psychiatry*. 2013. Vol. 13. P. 300.
26. Boggio P.S. et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71, № 8. P. 992–999.
27. Keck M.E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system // *Neuropharmacology*. Elsevier BV, 2002. Vol. 43, № 1. P. 101–109.
28. Petrides M., Pandya D.N. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns // *Eur. J. Neurosci.* 1999. Vol. 11, № 3. P. 1011–1036.
29. Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation //

Neuropsychologia. 1999. Vol. 37, № 2. P. 219–224.

30. Paus T., Wolforth M. Transcranial magnetic stimulation during PET: reaching and verifying the target site // *Hum. Brain Mapp.* 1998. Vol. 6, № 5-6. P. 399–402.

31. Strafella A.P. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21, № 15. P. RC157.

32. Lefaucheur J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *Clin. Neurophysiol.* 2014. Vol. 125, № 11. P. 2150–2206.

33. Klein E. et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999. Vol. 56, № 4. P. 315–320.

34. Fitzgerald P.B., Jeff Daskalakis Z. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depressive Disorders: A Practical Guide.* Springer Science & Business Media, 2013. 125 p.

35. George M.S. et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression // *Biol. Psychiatry.* 2000. Vol. 48, № 10. P. 962–970.

36. Kennedy S.H., Javanmard M., Vaccarino F.J. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression // *Can. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 42, № 5. P. 467–475.

37. Gershon A.A., Dannon P.N., Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160, № 5. P. 835–845.

38. Berlim M.T., Van den Eynde F., Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* 2013. Vol. 38, № 4. P. 543–551.

39. Masic I., Miokovic M., Muhamedagic B. Evidence based medicine - new approaches and challenges // *Acta Inform. Med.* 2008. Vol. 16, № 4. P. 219–225.

40. Lefaucheur J.-P. et al. [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications] // *Neurophysiol. Clin.* 2011. Vol. 41, № 5-6. P. 221–295.

41. O'Reardon J.P. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial // *Biol. Psychiatry.* 2007. Vol. 62, № 11. P. 1208–1216.

42. Loo C.K. et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some “sham” forms active? // *Biol. Psychiatry.* Elsevier BV, 2000. Vol. 47, № 4. P. 325–331.

43. Schönfeldt-Lecuona C. et al. Transcranial magnetic stimulation in depression—lessons from the multicentre trials // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2010. Vol. 28, № 4. P. 569–576.

44. Broadbent H.J. et al. Blinding success of rTMS applied to the dorsolateral prefrontal cortex

in randomised sham-controlled trials: a systematic review // *World J. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 12, № 4. P. 240–248.

45. Fitzgerald P.B. et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60, № 10. P. 1002–1008.

46. Lee J.C. et al. The role of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a review // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18, № 36. P. 5846–5852.

47. Blumberger D.M. et al. A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression // *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012. Vol. 13, № 6. P. 423–435.

48. Blumberger D.M. et al. P 239. The neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: A systematic review // *Clinical Neurophysiology*. 2013. Vol. 124, № 10. P. e180.

49. Fitzgerald P.B., Daskalakis Z.J. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression // *Brain Stimulation*. 2012. Vol. 5, № 3. P. 287–296.

50. Pascual-Leone A. et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression // *Lancet*. Elsevier BV, 1996. Vol. 348, № 9022. P. 233–237.

51. George M.S. et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial // *Am. J. Psychiatry*. 1997. Vol. 154, № 12. P. 1752–1756.

52. Berman R.M. et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression // *Biol. Psychiatry*. Elsevier BV, 2000. Vol. 47, № 4. P. 332–337.

53. Garcia-Toro M. et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression // *J. Affect. Disord.* Elsevier BV, 2001. Vol. 64, № 2-3. P. 271–275.

54. Padberg F. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity // *Neuropsychopharmacology*. 2002. Vol. 27, № 4. P. 638–645.

55. Fregni F. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004. Vol. 75, № 8. P. 1171–1174.

56. Jorge R.E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study // *Biol. Psychiatry*. 2004. Vol. 55, № 4. P. 398–405.

57. Rossini D. et al. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial // *Psychiatry Res.* 2005. Vol. 137, № 1-2. P. 1–10.

58. Rossini D. et al. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66, № 12. P. 1569–1575.

59. Herbsman T. et al. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 66, № 5. P. 509–515.
60. Anderson I.M. et al. Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression // *Br. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 190. P. 533–534.
61. Jorge R.E. et al. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation // *Arch. Gen Psychiatry*. 2008. Vol. 65, № 3. P. 268–276.
62. Januel D. et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 30, № 1. P. 126–130.
63. Fitzgerald P.B. et al. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 28, № 1. P. 52–58.
64. Bares M. et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study // *J. Affect. Disord.* 2009. Vol. 118, № 1-3. P. 94–100.
65. Bortolomasi M. et al. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients // *Psychiatry Res.* 2007. Vol. 150, № 2. P. 181–186.
66. Loo C.K. et al. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression // *Psychol. Med.* 2007. Vol. 37, № 3. P. 341–349.
67. Lisanby S.H. et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial // *Neuropsychopharmacology*. 2009. Vol. 34, № 2. P. 522–534.
68. George M.S. et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010. Vol. 67, № 5. P. 507–516.
69. Pallanti S. et al. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? // *Neuroscience*. 2010. Vol. 167, № 2. P. 323–328.
70. Triggs W.J. et al. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: a randomized, sham-controlled trial // *Psychiatry Res.* 2010. Vol. 178, № 3. P. 467–474.
71. Ray S. et al. Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: a randomized sham controlled study // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 128, № 1-2. P. 153–159.
72. Baeken C. et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients // *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 151, № 2. P. 625–631.
73. Aguirre I. et al. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in

major depression // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 130, № 3. P. 466–469.

74. Höppner J. et al. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2003. Vol. 253, № 2. P. 103–109.

75. Chistyakov A.V. et al. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 8, № 2. P. 223–233.

76. Isenberg K. et al. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 17, № 3. P. 153–159.

77. Fitzgerald P.B. et al. A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2007. Vol. 27, № 5. P. 488–492.

78. Stern W.M. et al. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007. Vol. 19, № 2. P. 179–186.

79. Fitzgerald P.B. et al. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression // *Depress. Anxiety.* 2009. Vol. 26, № 3. P. 229–234.

80. Rossini D. et al. A symptom-specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression // *Neuropsychobiology.* 2010. Vol. 62, № 2. P. 91–97.

81. Conca A. et al. Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: preliminary results // *Hum. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17, № 7. P. 353–356.

82. Hausmann A. et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65, № 6. P. 772–782.

83. Fitzgerald P.B. et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163, № 1. P. 88–94.

84. Garcia-Toro M. et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression // *Psychiatry Res.* 2006. Vol. 146, № 1. P. 53–57.

85. McDonald W.M. et al. Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2006. Vol. 2, № 1. P. 85–94.

86. Blumberger D.M. et al. MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation of Heschl's gyrus for refractory auditory hallucinations // *Brain Stimul.* 2012. Vol. 5, № 4. P. 577–585.

87. Fitzgerald P.B. et al. A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression // *J. Affect. Disord.* 2012. Vol. 139, № 2. P. 193–198.

88. Fitzgerald P.B. et al. Equivalent beneficial effects of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in a large randomized trial in treatment-resistant major depression // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16, № 9. P. 1975–1984.
89. Fountoulakis K.N. et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 20, № 2. P. 180–195.
90. Geddes J.R., Miklowitz D.J. Treatment of bipolar disorder // *Lancet.* Elsevier BV, 2013. Vol. 381, № 9878. P. 1672–1682.
91. Matson J.L. et al. Assessing side effects of pharmacotherapy treatment of bipolar disorder: a 20-year review of the literature // *Res. Dev. Disabil.* 2006. Vol. 27, № 5. P. 467–500.
92. Shah N., Grover S., Rao G.P. Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder // *Indian J. Psychiatry.* 2017. Vol. 59, № Suppl 1. P. S51–S66.
93. Dell’osso B. et al. Long-term efficacy after acute augmentative repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: a 1-year follow-up study // *J. ECT.* 2011. Vol. 27, № 2. P. 141–144.
94. Cohen R.B. et al. Clinical predictors associated with duration of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for remission in bipolar depression: a naturalistic study // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2010. Vol. 198, № 9. P. 679–681.
95. Dell’Osso B. et al. Augmentative repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the acute treatment of poor responder depressed patients: a comparison study between high and low frequency stimulation // *Eur. Psychiatry.* 2015. Vol. 30, № 2. P. 271–276.
96. Fitzgerald P.B. et al. A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression // *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 198. P. 158–162.
97. Carnell B.L. et al. How effective is repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depression? // *J. Affect. Disord.* 2017. Vol. 209. P. 270–272.
98. Xia G. et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 11, № 1. P. 119–130.
99. Nahas Z. et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy // *Bipolar Disord.* 2003. Vol. 5, № 1. P. 40–47.
100. Dolberg O.T. et al. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study // *Bipolar Disord.* 2002. Vol. 4 Suppl 1. P. 94–95.
101. Dell’Osso B. et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression // *Bipolar Disord.* 2009. Vol. 11, № 1. P. 76–81.
102. Hu S.-H. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with quetiapine in treating bipolar II depression: a randomized, double-blinded, control study // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 30537.

103. Liu C. et al. Prenatal parental depression and preterm birth: a national cohort study // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2016. Vol. 123, № 12. P. 1973–1982.
104. Accortt E.E., Cheadle A.C.D., Dunkel Schetter C. Prenatal depression and adverse birth outcomes: an updated systematic review // *Matern. Child Health J.* 2015. Vol. 19, № 6. P. 1306–1337.
105. Lee H.J., Kim S.M., Kwon J.Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for peripartum depression: systematic review & meta-analysis // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 118.
106. Eryılmaz G. et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results // *Neuromodulation*. 2015. Vol. 18, № 4. P. 255–260.
107. Klirova M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008. Vol. 29, № 1. P. 69–70.
108. Cohen R.B. et al. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for the management of bipolar disorder during the postpartum period // *Brain Stimul.* 2008. Vol. 1, № 3. P. 224–226.
109. Ferrão Y.A., da Silva R. de M.F. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression during pregnancy // *Braz J Psychiatry*. 2018. Vol. 40, № 2. P. 227–228.
110. Tan O. et al. Antidepressant Effect of 58 Sessions of rTMS in a Pregnant Woman With Recurrent Major Depressive Disorder: A Case Report // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 10, № 1. P. 69–71.
111. Zhang X. et al. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for major depression during pregnancy // *Arch. Womens. Ment. Health*. 2010. Vol. 13, № 4. P. 369–370.
112. Garcia K.S. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treats postpartum depression // *Brain Stimul.* 2010. Vol. 3, № 1. P. 36–41.
113. Hızlı Sayar G. et al. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy // *Arch. Womens. Ment. Health*. 2014. Vol. 17, № 4. P. 311–315.
114. Kim D.R. et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder // *J. Womens. Health*. 2011. Vol. 20, № 2. P. 255–261.
115. Myczkowski M.L. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012. Vol. 8. P. 491–500.
116. Kim D.R. et al. Randomized controlled trial of transcranial magnetic stimulation in pregnant women with major depressive disorder // *Brain Stimul.* 2019. Vol. 12, № 1. P. 96–102.
117. Rodrigues P.A. et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of anxiety disorder // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019. Vol. 15. P. 2743–2761.
118. Cirillo P. et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A

systematic review and meta-analysis // *Brain Behav.* 2019. Vol. 9, № 6. P. e01284.

119. Thompson L. Treating major depression and comorbid disorders with transcranial magnetic stimulation // *J. Affect. Disord.* 2020. Vol. 276. P. 453–460.

120. Oznur T. et al. Is transcranial magnetic stimulation effective in treatment-resistant combat related posttraumatic stress disorder? // *Neurosciences* . 2014. Vol. 19, № 1. P. 29–32.

121. Philip N.S. et al. 5-Hz Transcranial Magnetic Stimulation for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression // *J. Trauma. Stress.* 2016. Vol. 29, № 1. P. 93–96.

122. Rehn S., Eslick G.D., Brakoulias V. A Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) // *Psychiatr. Q.* 2018. Vol. 89, № 3. P. 645–665.

123. Ahmed M.A. et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia // *Journal of Neurology.* 2012. Vol. 259, № 1. P. 83–92.

124. Vacas S.M. et al. Noninvasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2019. Vol. 34, № 9. P. 1336–1345.

125. Ma X. et al. A randomized double-blinded sham-controlled trial of  $\alpha$  electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder // *Chin. Med. J.* . 2014. Vol. 127, № 4. P. 601–606.

126. Carpenter L.L. et al. 5 Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder comorbid with major depressive disorder // *J. Affect. Disord.* 2018. Vol. 235. P. 414–420.

127. Clarke E. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression with comorbid anxiety disorders // *J. Affect. Disord.* 2019. Vol. 252. P. 435–439.

128. Gwynette M.F. et al. Treatment of Adults with Autism and Major Depressive Disorder Using Transcranial Magnetic Stimulation: An Open Label Pilot Study // *Autism Res.* 2020. Vol. 13, № 3. P. 346–351.

129. Kumar S. et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with comorbid panic disorder and major depression // *Australas. Psychiatry.* 2018. Vol. 26, № 4. P. 398–400.

130. Baczynski T.P. et al. High-frequency rTMS to treat refractory binge eating disorder and comorbid depression: a case report // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014. Vol. 13, № 5. P. 771–775.

131. Mantovani A. et al. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression // *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 144, № 1-2. P. 153–159.

132. White D., Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2015. Vol. 27, № 3. P. 192–196.

133. Del Felice A. et al. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence // *Drug Alcohol Depend.* 2016. Vol. 158. P. 147–153.
134. Rossi S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research // *Clin. Neurophysiol.* 2009. Vol. 120, № 12. P. 2008–2039.
135. Blumberger D.M. et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial // *Lancet.* 2018. Vol. 391, № 10131. P. 1683–1692.
136. Loo C. et al. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 156, № 6. P. 946–948.
137. Padberg F. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS // *Psychiatry Res.* Elsevier BV, 1999. Vol. 88, № 3. P. 163–171.
138. Eschweiler G.W. et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression // *Psychiatry Res.* 2000. Vol. 99, № 3. P. 161–172.
139. Manes F. et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly // *Int. Psychogeriatr.* 2001. Vol. 13, № 2. P. 225–231.
140. Boutros N.N. et al. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression // *Psychiatry Res.* Elsevier BV, 2002. Vol. 113, № 3. P. 245–254.
141. Hausmann A. et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled “add on” trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. Vol. 75, № 2. P. 320–322.
142. Koerselman F. et al. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65, № 10. P. 1323–1328.
143. Mosimann U.P. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients // *Psychiatry Res.* 2004. Vol. 126, № 2. P. 123–133.
144. Herwig U. et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial // *Br. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 191. P. 441–448.
145. Mogg A. et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression // *Psychol. Med.* 2008. Vol. 38, № 3. P. 323–33

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

**ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТМС ОБСЛЕДОВАНИЯ/ЛЕЧЕНИЯ**

Ответьте на следующие вопросы, при необходимости оставьте комментарии		ДА	НЕТ
1	Страдаете ли Вы эпилепсией или были ли у вас судорожные приступы?		
2	У Вас когда-либо была травма головы, диагностированная как сотрясение головного мозга с потерей сознания?		
3	Вы беременны?		
4	Есть ли у Вас металлические предметы/имплантаты в области головы? Если да, укажите тип металла		
5	Есть ли у Вас металлические предметы/имплантаты в других частях тела? Если да, укажите тип металла		
6	Есть ли у Вас имплантированные нейростимуляторы (например, DBS, эпидуральный/субдуральный, VNS)?		
7	Есть ли у Вас водитель ритма или имплантированный сердечный дефибриллятор?		
8	Есть ли у Вас имплантированные устройства для введения лекарственных препаратов?		
9	Проходили ли вы ранее лечение/диагностику на аппарате ТМС? Если да, то возникали ли какие-либо проблемы		

**Я утверждаю**, что все интересующие меня вопросы мною заданы, все полученные ответы и разъяснения врачей мною поняты и осознаны.

**Я понимаю**, что нарушение врачебных рекомендаций, а также сокрытие информации о состоянии своего здоровья может способствовать развитию местных и/или общих осложнений или даже стать их причиной.

**Я предупрежден(а)**, что в случае несоблюдения мною медицинских рекомендаций, а также при наличии у меня противопоказаний, медицинский персонал вправе отказаться от проведения данного исследования.

**Я ознакомлен(а)** со всеми пунктами настоящего документа и согласен(а) с ними.

Приведенная выше информация будет рассмотрена для определения возможности ТМС.

Утвердительные ответы на вопросы с 1 по 9 не представляет абсолютное противопоказание к ТМС.

Ф.И.О. пациента/опекуна \_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

Ф.И.О. Врача \_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Перечень неэффективных протоколов

<b>НЕГАТИВНЫЙ ОПЫТ при ТМС ДЛПФК слева 8-образной катушкой</b>				
<b>авторы, год</b>	<b>п (исп/плб)</b>	<b>протокол стимуляции</b>	<b>% респондер ов</b>	<b>% ремиссии</b>
Loo et al., 1999 [136]	18	10 сеансов по 1500 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	0	23
Padberg et al., 1999 [137]	18 (12/6)	5 сеансов по 250 импульсов 10 Гц 90% ПМО	0	6
		5 сеансов по 250 импульсов 0.3 Гц 90% ПМО	0	19
Eschweiler et al., 2000 [138]	12	10 сеансов по 1500 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	0	23
Garcia-Toro et al., 2001b [53]	22 (11/11)	10 сеансов по 1200 импульсов 20 Гц, 90% ПМО	36	38
Manes et al., 2001 [139]	20 (10/10)	5 сеансов по 800 импульсов 20 Гц, 80% ПМО	30	37
Boutros et al., 2002 [140]	21 (12/9)	10 сеансов по 800 импульсов 20 Гц, 90% ПМО	25	29
Паушманн et al., 2004a [141]	25 (12/13)	10 сеансов по 2000 импульсов 20 Гц, 100% ПМО	-	46
Koerselman et al., 2004 [142]	52 (26/26)	10 сеансов по 800 импульсов 20 Гц, 80% ПМО	-	19

Mosimann et al., 2004 [143]	24 (15/9)	10 сеансов по 1600 импульсов 20 Гц, 100% ПМО	6	20
Herwig et al., 2007 [144]	127 (62/65)	10 сеансов по 2000 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	31	-
Mogg et al., 2008 [145]	59 (29/30)	10 сеансов по 1000 импульсов 10 Гц, 110% ПМО	32	-