

Kích thích từ trường xuyên sọ trong đau đầu mạn – từ nguyên lý thần kinh đến ứng dụng lâm sàng

ThS.BSCKII. Phạm Quỳnh Nga



NỘI DUNG TRÌNH BÀY

- 💧 Tổng quan các nhóm đau đầu mãn tính
- 💧 Cơ chế tác động của rTMS lên đau đầu
- 💧 Chỉ định rTMS trong cắt cơn đau đầu migraine cấp
- 💧 Chỉ định rTMS trong nhóm đau đầu mạn



Đau đầu mạn tính

Là tình trạng đau đầu xuất hiện với tần suất cao, thường ≥ 15 ngày trong một tháng và kéo dài ít nhất 3 tháng liên tiếp, gây ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống và chức năng hằng ngày.

- ◆ **Migraine mạn** (chronic migraine),
- ◆ **Đau đầu do căng thẳng mạn** (chronic tension-type headache),
- ◆ **Đau đầu mạn do lạm dụng thuốc giảm đau** (medication-overuse headache),
- ◆ **Đau đầu dai dẳng hằng ngày mới khởi phát** (new daily persistent headache),
- ◆ Và một số dạng đau đầu mạn tính khác.



Tỷ lệ ước tính các loại đau đầu mạn tính

Loại đau đầu mạn tính (ICHD-3)	Định nghĩa chính (≥ 15 ngày/tháng)	Tỷ lệ ước tính trong dân số	Nguồn tham khảo
Chronic Tension-Type Headache (CTTH)	Đau đầu kiểu căng thẳng, ≥ 15 ngày/tháng, ≥ 3 tháng	$\sim 3 \%$	ICHD-3 Preface
Chronic Migraine (CM)	Migraine ≥ 15 ngày/tháng, ≥ 3 tháng, trong đó ≥ 8 ngày có đặc điểm migraine	1.4 – 2.2 %	The Journal of Headache & Pain 2022
Medication-Overuse Headache (MOH)	Đau đầu ≥ 15 ngày/tháng do lạm dụng thuốc giảm đau	1 – 2 %	ICHD-3 MOH
Chronic Daily Headache (CDH)	Đau đầu gần như hàng ngày (≥ 15 ngày/tháng, ≥ 3 tháng)	$\sim 3 - 5 \%$	GBD + nghiên cứu dịch tễ học
Headache ≥ 15 ngày/tháng (H15+)	Chỉ số dịch tễ học tổng hợp, bao gồm nhiều dạng đau đầu mạn	4.6 % (3.9–5.5 %)	The Journal of Headache & Pain 2022

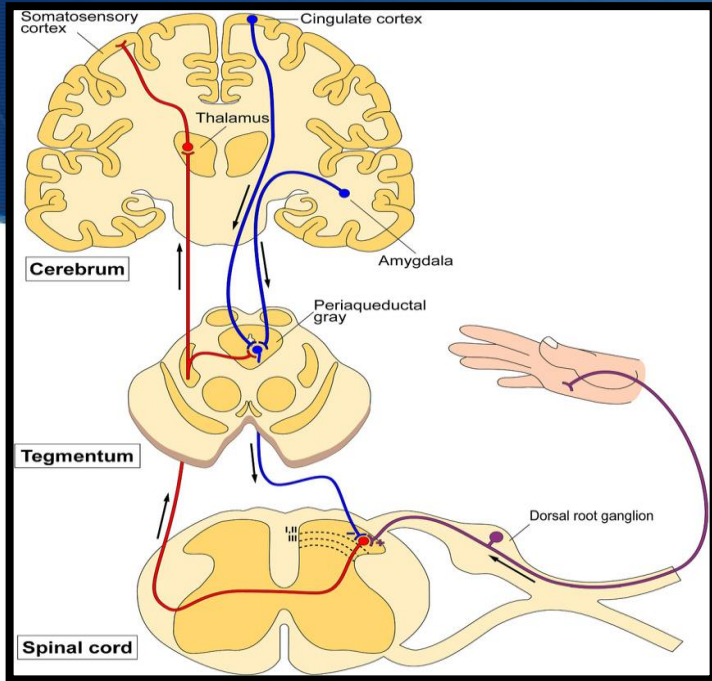
Định nghĩa Đau Mạn Tính

- ❖ Là một quá trình rối loạn tính dẻo thần kinh (neuroplasticity disorder) do mất cân bằng giữa hưng phấn và ức chế trong các đường dẫn truyền xử lý đau.
- ❖ Là kết quả động của nhiều yếu tố sinh học, tâm lý và xã hội, và các thuốc giảm đau thông thường không còn mang lại hiệu quả đủ cho đa số bệnh nhân.
- ❖ Đau mãn tính là đau kéo dài hoặc tái phát trong thời gian **hơn 3 tháng**, vượt quá thời gian hồi phục bình thường sau bệnh hoặc chấn thương.

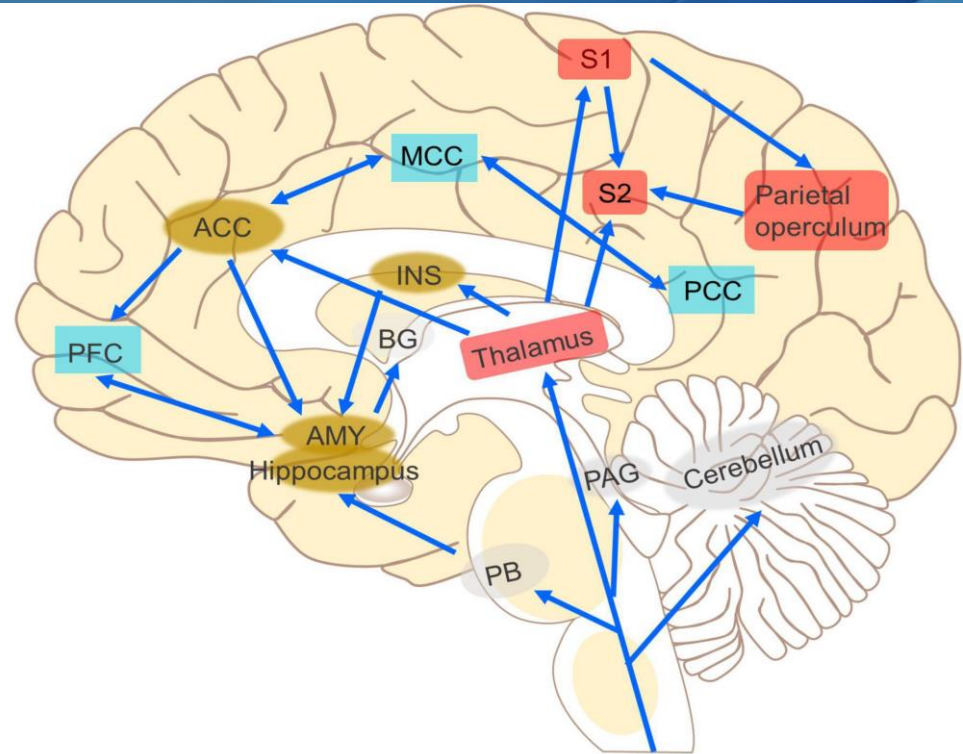


Michael F. Stretanski; Nancy L. Kopitnik¹; Anirudh Matha²; Till Conermann.

Cơ chế dẫn truyền đau



Đau đầu mạn tính là hậu quả của “não bộ quá nhạy cảm với tín hiệu đau và mất khả năng tự kiểm soát đau” → dẫn tới vòng xoắn bệnh lý tái phát và kéo dài.



Primary cortical pain matrix:

The sensory discriminative aspect of pain (pain perception and location)

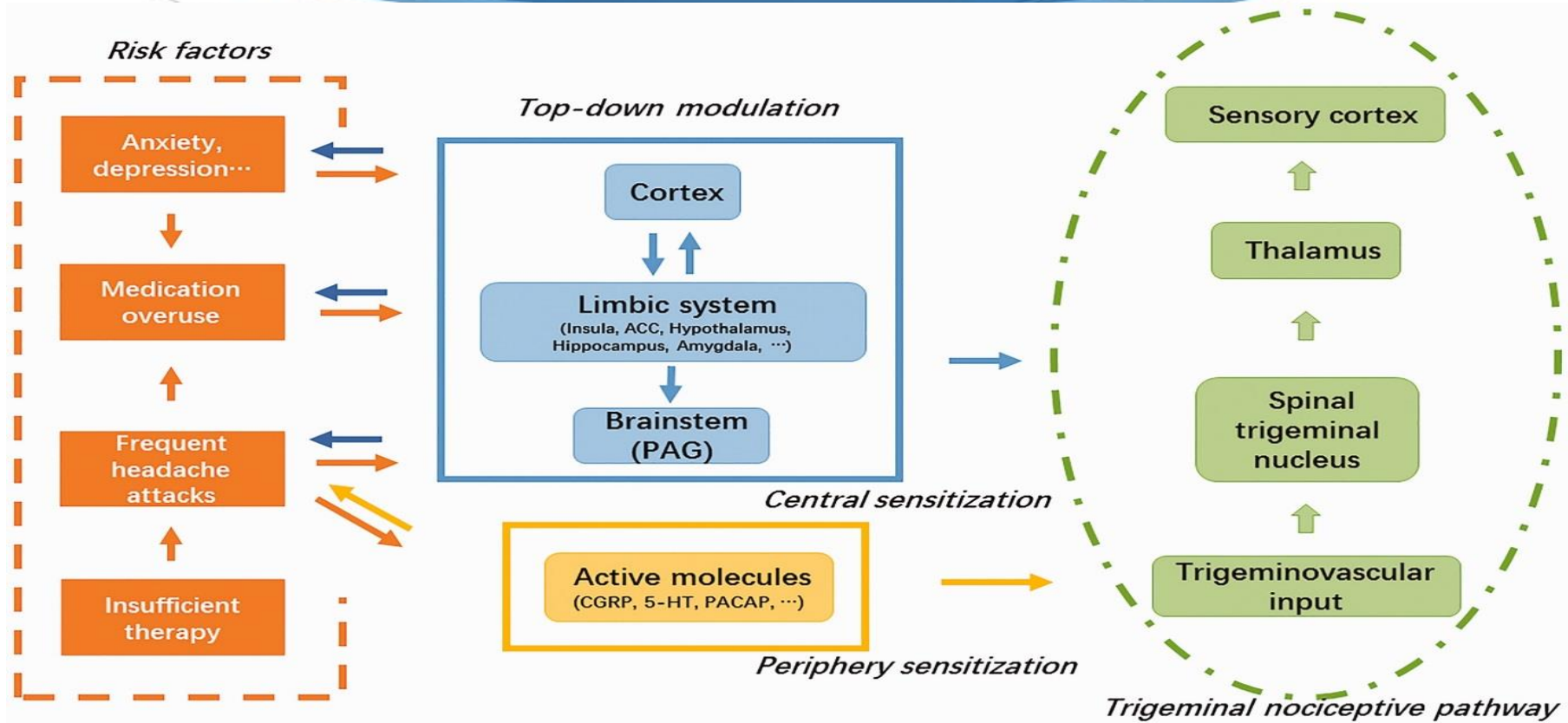
Secondary cortical pain matrix:

The affective motivational component of pain (empathy for pain)

Third cortical pain matrix:

Cognitive/evaluative aspect of pain

Cơ chế của đau đầu MIGRAINE mạn



- Giải phóng các phân tử cảm thụ đau không điển hình
- Sự nhạy cảm của cảm thụ đau bị kích thích lặp đi lặp lại
- Sự rối loạn của quá trình điều biến cơn đau từ trên xuống
- Giảm ức chế đau đi xuống từ não
- Kích hoạt quá mức hệ thần kinh sinh ba -mạch máu
- **Cơn đau đầu không bao giờ kết thúc**

Nhóm thuốc	>50% responder	>75% responder	Number to treat	Đặc điểm/tác dụng phụ chính
Onabotulinumtoxin A	44–51% (vs 34–36% placebo)	~15–20%	6–8	ít tác dụng phụ toàn thân (yếu cơ, đau chỗ tiêm)
CGRP mAb (erenumab, fremazenumab)	40–60%	15–30%	4-6	An toàn, dung nạp tốt; chi phí cao, chưa có tại Việt Nam
Gepants (dự phòng) Atogepant	64.1% vs 39.3% topiramate	~25–30%	~3–4	Ít tác dụng phụ hơn topiramate;
Topiramate 50-100mg/ngày	39–49%	~15%	3–5	Hiệu quả tốt nhưng dung nạp kém; ngừng thuốc nhiều (sụt cân, lo âu, suy giảm nhận thức)
Valproate (500-1500)	~35–45%	Dữ liệu hạn chế	3–5	Hiệu quả nhưng hạn chế

Tỷ lệ về đau mãn tính (CP) trong tại Hoa Kỳ và Anh

- 💧 Theo Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC), tỉ lệ CP trong dân số năm 2018 dao động từ 11–40%, và chi phí kinh tế hàng năm chỉ riêng tại Hoa Kỳ đã lên tới 560–635 tỷ USD (Steglitz et al., 2012; Dahlhamer et al., 2018).
- 💧 Một tổng quan hệ thống 19 nghiên cứu tại Vương quốc Anh cho thấy tỉ lệ CP trung bình là 43,5% (Fayaz et al., 2016).
- 💧 Khoảng 40% bệnh nhân CP báo cáo gặp khó khăn trong việc kiểm soát đau, và hơn 60% cho biết việc dùng thuốc giảm đau không đầy đủ (Breivik et al., 2006).
- **Vì vậy, cần phát triển những phương thức kiểm soát mới, có tính đặc hiệu, tiên đoán được và hiệu quả**



Nghiên cứu khảo sát cộng đồng lớn nhất về đau mạn tính tại Việt Nam

- 🍀 **Cỡ mẫu:** 12.136 người (nam 50,65%, nữ 49,35%) từ 48/63 tỉnh thành, từ năm 2014-2015
- 🍀 **Ảnh hưởng đau:**
 - 86,53% từng có đau ảnh hưởng sinh hoạt hằng ngày.
 - **62,43% đau mạn tính (≥ 3 tháng).**
 - **67,71% cho biết đau ảnh hưởng công việc.**
- 🍀 **Vị trí đau:** **Đau đầu** là than phiền thường gặp nhất (**35,43%**).
- 🍀 **Hành vi tìm kiếm chăm sóc:** 43,35% bệnh nhân đau tìm đến bác sĩ.
- 🍀 Đây là **con số rất cao:** gần 2/3 dân số báo cáo có **đau mạn tính, chủ yếu là đau đầu.**
- 🍀 Nhu cầu chăm sóc y tế về đau mạn ở Việt Nam còn **chưa được đáp ứng đầy đủ** (hơn nửa không đi khám, chỉ 1/4 đi khám sớm).

Cơ chế tác động của Kích thích từ trường xuyên sọ trong đau đầu



sTMS (SpringTMS / sTMS mini™)

Hãng sản xuất: eNeura Inc.

Công nghệ: Single-pulse Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS), kích thích từ trường vào vỏ não vùng chẩm.

Cách sử dụng: Đặt sát đầu, nhấn nút để phát 2 xung từ đơn liên tiếp; sử dụng **khi xuất hiện aura hoặc ngay khi khởi phát migraine.**

FDA approval:

2013: Chấp thuận dùng cho **migraine cấp kèm aura.**

2017: mở rộng cho dự phòng migraine mạn



Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial

Richard B Lipton ¹, David W Dodick, Stephen D Silberstein, Joel R Saper, Sheena K Aurora, Starr H Pearlman, Robert E Fischell, Patricia L Ruppel, Peter J Goadsby

Affiliations + expand

PMID: 20206581 DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70054-5

201 bn migraine có aura, được phân ngẫu nhiên vào nhóm **sTMS** hoặc **sham**.
Can thiệp: Dùng **2 xung sTMS liên tiếp** đặt vùng chẩm ngay khi bắt đầu aura.

Primary endpoint): Tỷ lệ BN hết đau (pain-free) sau 2 giờ.

Nhóm sTMS: **39%** bệnh nhân hết đau hoàn toàn.

Nhóm sham: **22%** bệnh nhân hết đau.

Therapeutic gain: $\approx 17\%$ (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê).

Tác dụng duy trì:

Hiệu quả giảm đau được duy trì ở **24h và 48h** sau khi kích thích.

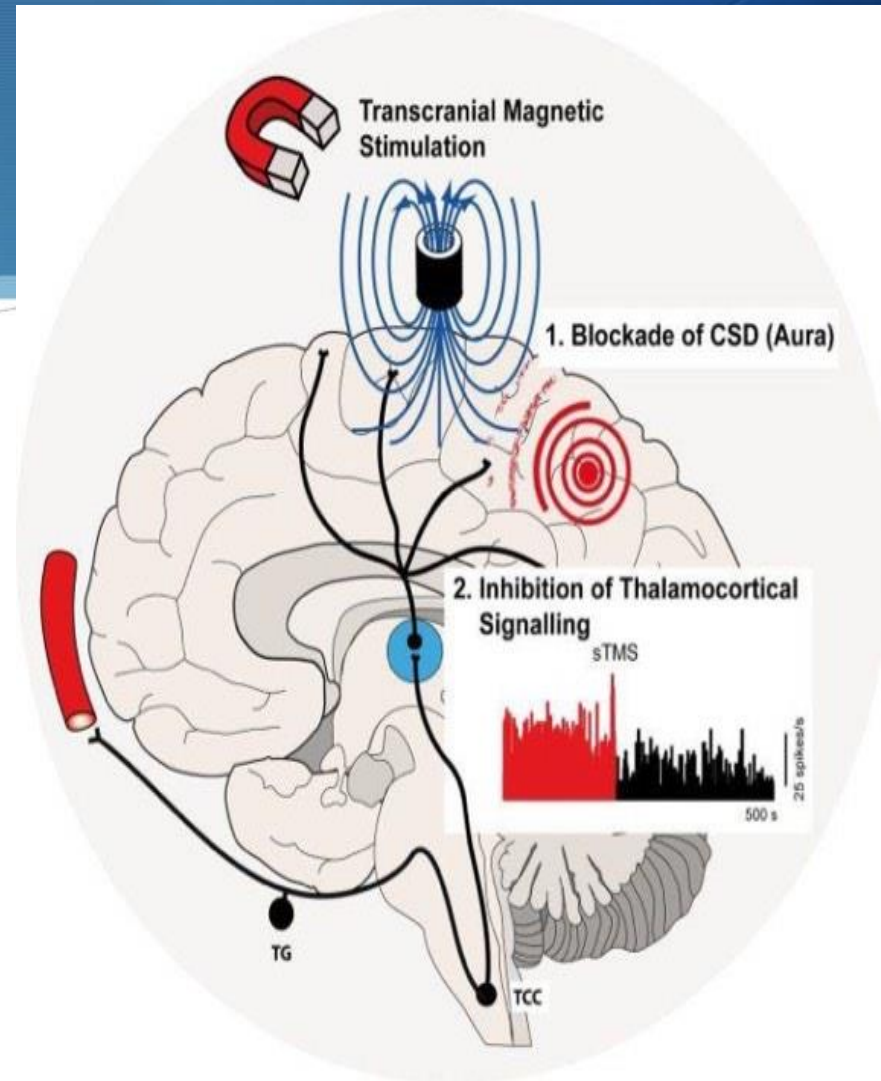
Nhóm sTMS có tỷ lệ tái phát cơn thấp hơn nhóm sham.

Triệu chứng đi kèm (buồn nôn, sợ ánh sáng, sợ âm thanh):

Không khác biệt đáng kể so với nhóm sham, nhưng **xu hướng cải thiện** ghi nhận ở nhóm sTMS.

Cơ chế tác dụng của sTMS

- **Ức chế sự lan truyền của CSD:** xung từ trường mạnh và ngắn ức chế hoạt động điện bất thường ở vỏ não, đặc biệt vùng chằm nơi khởi phát CSD.
- **Điều biến tính hưng phấn vỏ não:** bệnh nhân migraine có tình trạng **tăng tính hưng phấn vỏ não** (cortical hyperexcitability). sTMS làm “reset” hoạt động điện, giảm kích thích quá mức.
- **Giảm hoạt hóa hệ trigemino–vascular:** gián tiếp hạn chế phóng thích chất dẫn truyền đau (CGRP, Substance P), giảm giãn mạch và viêm thần kinh quanh màng não



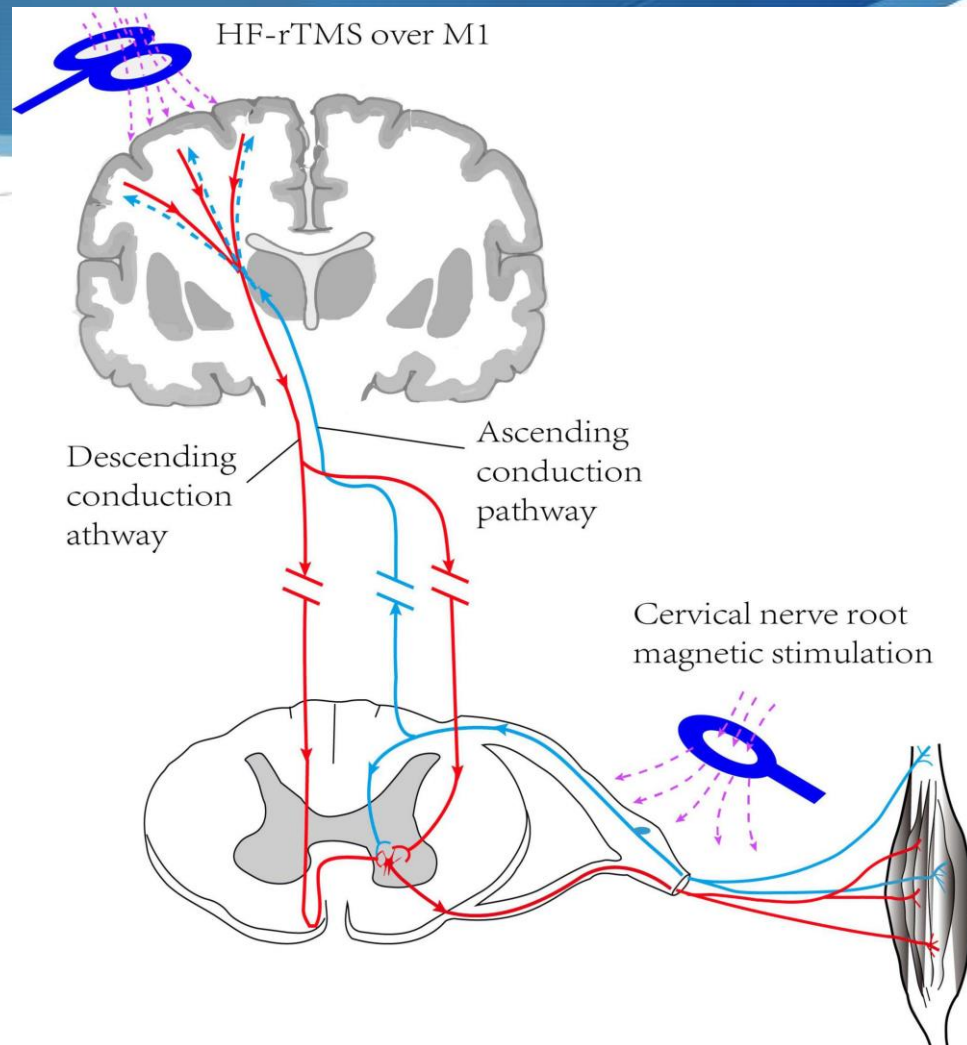
Ý nghĩa lâm sàng

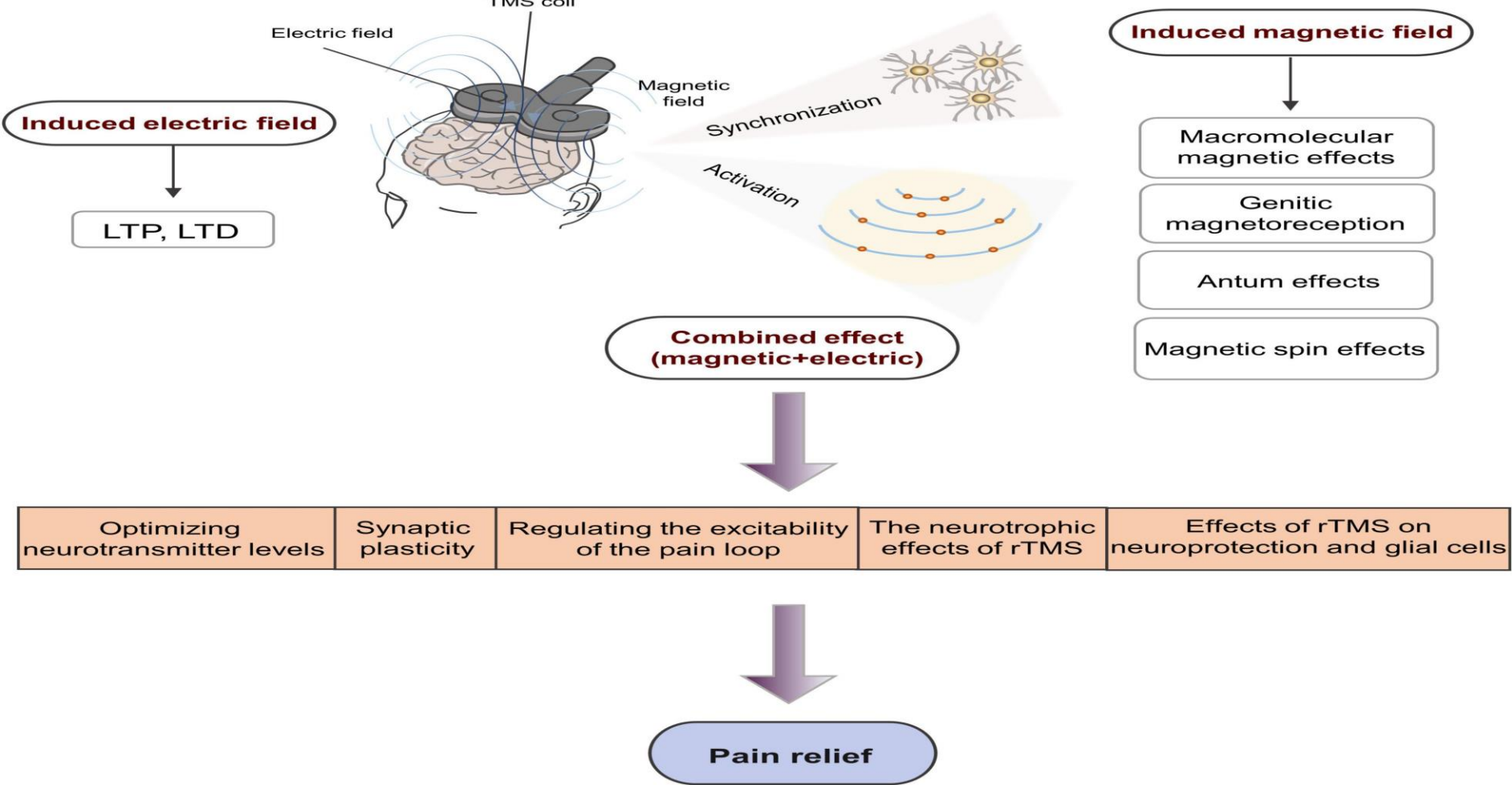
- ◆ **Khẳng định cơ chế sinh bệnh học:** Migraine aura có liên quan đến **cortical spreading depression (CSD)**, và sTMS có thể ngăn chặn quá trình này.
- ◆ **Hiệu quả vượt placebo:** Tỷ lệ hết đau cao gấp ~1.7 lần so với giả dược.
- ◆ **Tính an toàn cao:** khác với triptan hay NSAID, sTMS **không gây tác dụng phụ toàn thân** (tim mạch, tiêu hóa).
- ◆ **Ứng dụng thực tế:** Phù hợp với bệnh nhân migraine có aura **không dung nạp thuốc** hoặc **cần điều trị tại nhà nhanh chóng**.



Tại sao lại sử dụng rTMS trong điều trị đau mạn tính?

- Điều biến hoạt động thần kinh ở cả vỏ não và dưới vỏ liên quan đến xử lý đau, đặc biệt là **đồi thị**
- Khi kích thích vỏ não, tín hiệu truyền đến các mạch xử lý đau như **ACC và đồi thị**, theo cả hướng đi lên và đi xuống
- rTMS kích hoạt các con đường thần kinh ức chế hướng xuống tại mức sừng sau tủy sống
- rTMS tác động đặc biệt lên chất xám quanh não thất





Sự giải phóng đáng kể **opioid nội sinh, glutamate, GABA và dopamine**, trong mạng lưới não hai bán cầu liên quan đến nhận thức và điều hòa đau

Cải thiện lưu lượng máu và chuyển hóa não cục bộ, yếu tố dinh dưỡng thần kinh

Tính dẻo synap (Synaptic Plasticity),

- **LTP:** tăng cường độ mạnh synap → tăng dẫn truyền.
- **LTD:** giảm cường độ mạnh synap → giảm dẫn truyền

So sánh hai vùng M1 và DLPFC

Vùng kích thích	Cơ chế chính	Tác động nổi bật	Ứng dụng lâm sàng
M1	Hoạt hóa hệ ức chế đau đi xuống	Giảm cảm giác đau trực tiếp	Đau thần kinh, đau trung ương, fibromyalgia
DLPFC	Điều biến nhận thức – cảm xúc về đau	Giảm “trải nghiệm đau”, cải thiện tâm trạng	Đau mạn kèm trầm cảm, đau không đáp ứng M1 đơn thuần

M1 = trung tâm “điều khiển ức chế đau sinh học”.

DLPFC = trung tâm “điều khiển cảm xúc và nhận thức về đau”.

Vì đau mạn vừa có thành phần cảm giác vừa có thành phần tâm lý – nhận thức, nên cả M1 và DLPFC đều là đích lý tưởng cho rTMS.

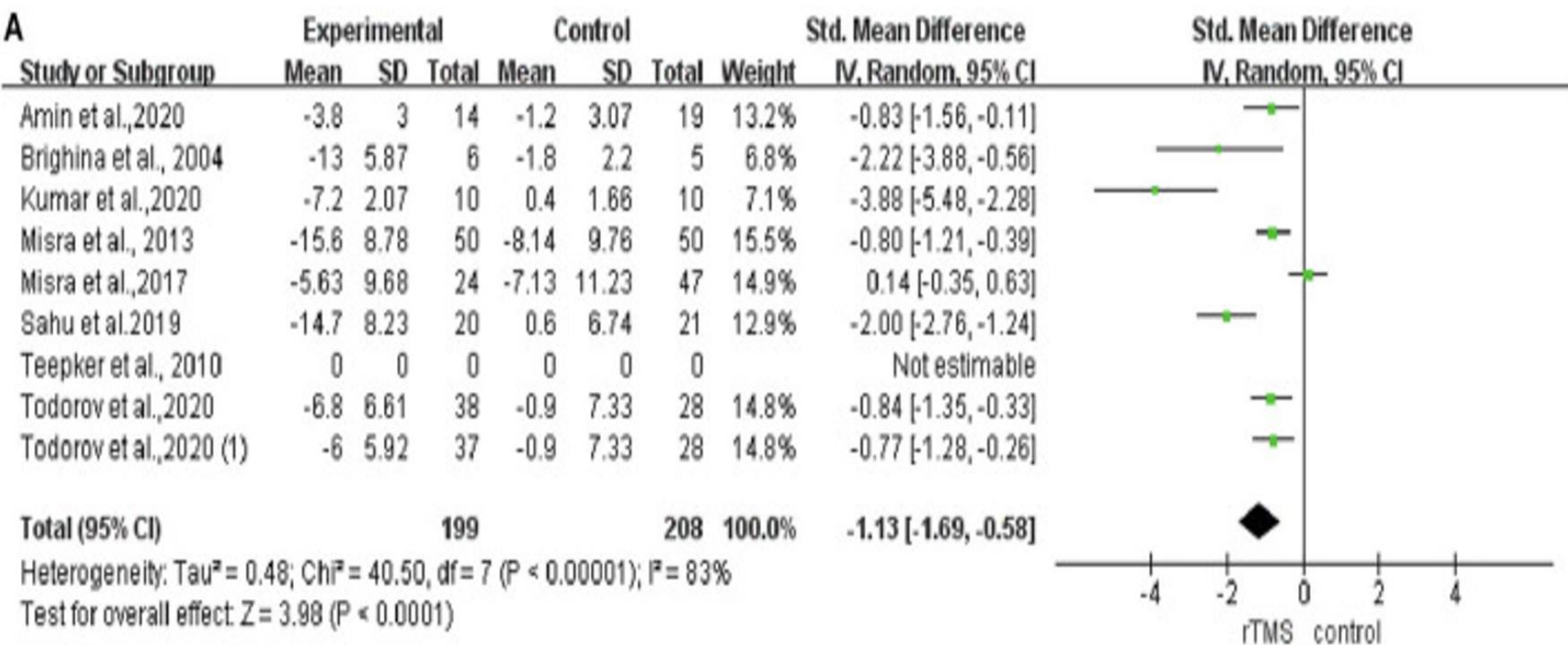


Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine: A meta-analysis

Jiugen Zhong ^{1 2}, Wanting Lan ², Yanqing Feng ², Ligen Yu ², Rang Xiao ², Yingying Shen ², Zhi Zou ², Xiaohui Hou ^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 36504667 PMCID: [PMC9730425](#) DOI: [10.3389/fneur.2022.1050090](#)

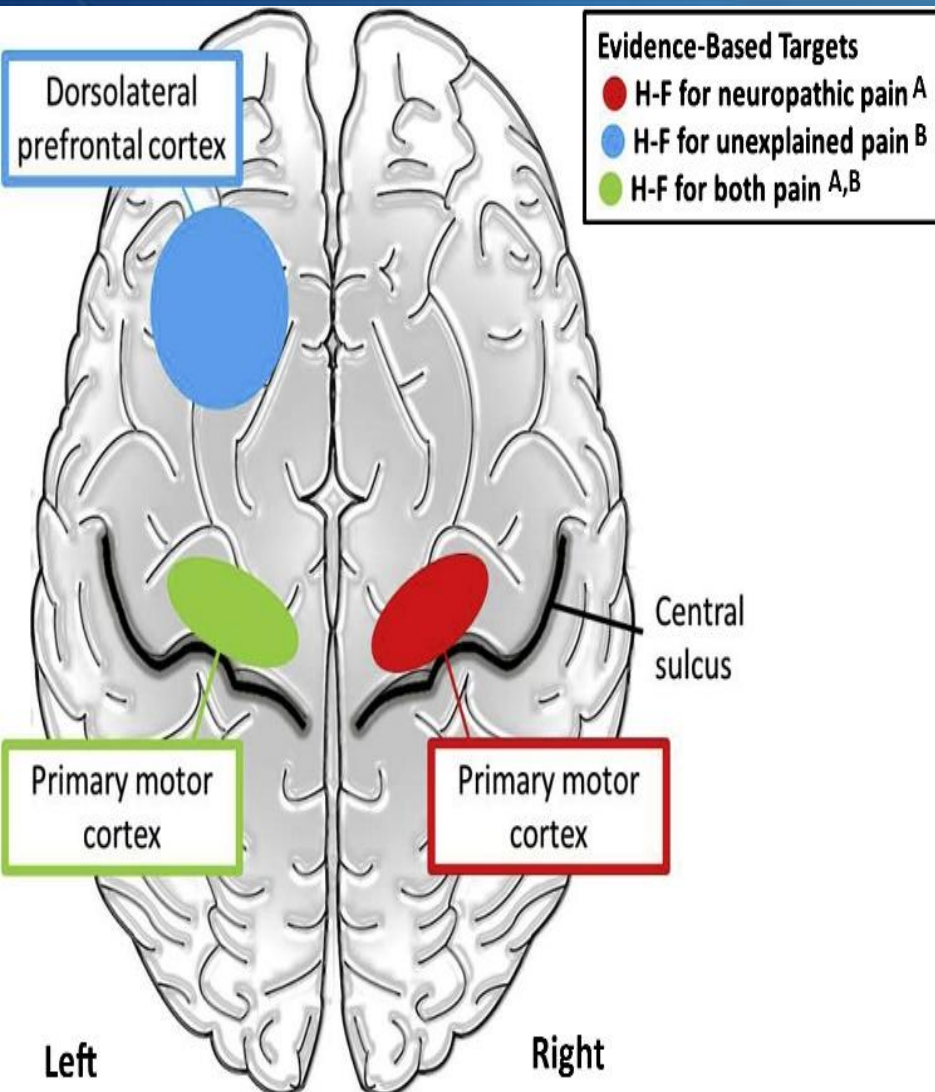


Hiệu ứng tổng hợp (effect size) cho giảm tần suất các cơn migraine mỗi tháng khi kích thích vùng DLPFC so với giả (sham) là -1.13 , rTMS giúp giảm thêm 3–5 ngày migraine/tháng so với sham,) (95% CI -1.69 tới -0.58) . NC 2022.(2004-2021)
 Điều này có nghĩa: rTMS làm giảm đáng kể số ngày bị migraine mỗi tháng so với sham

Vùng kích thích trong 8 nghiên cứu trên

Tác giả (năm)	Vùng kích thích	Tần số (Hz)	Ghi chú
Amin 2020	DLPFC trái	10 Hz	Điều trị migraine mạn
Brighina 2004	DLPFC trái	20 Hz	Nghiên cứu kinh điển đầu tiên, hiệu ứng mạnh
Kumar 2020	DLPFC trái	10 Hz	Bệnh nhân migraine mạn
Misra 2013	M1 đối bên đau	10 Hz	Đau đầu migraine, giảm đau rõ rệt
Misra 2017	M1 đối bên đau	10 Hz	Tái khẳng định hiệu quả trên M1
Sahu 2019	DLPFC trái	10 Hz	Kích thích 10 buổi liên tiếp
Teepker 2010	M1 (vertex / C3–C4 EEG)	10 Hz	Migraine không aura
Todorov 2020 (2 arms)	DLPFC trái	10 Hz	Hai nhánh nghiên cứu (khác số buổi & cường độ)

Vị trí và cường độ kích thích

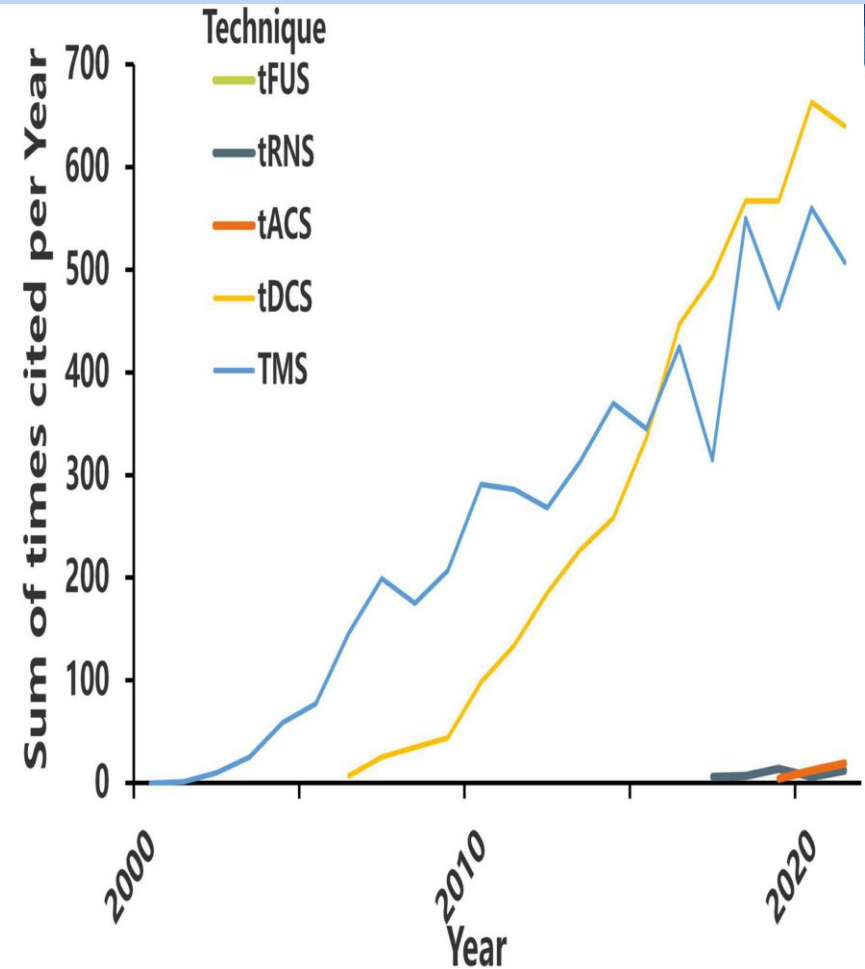
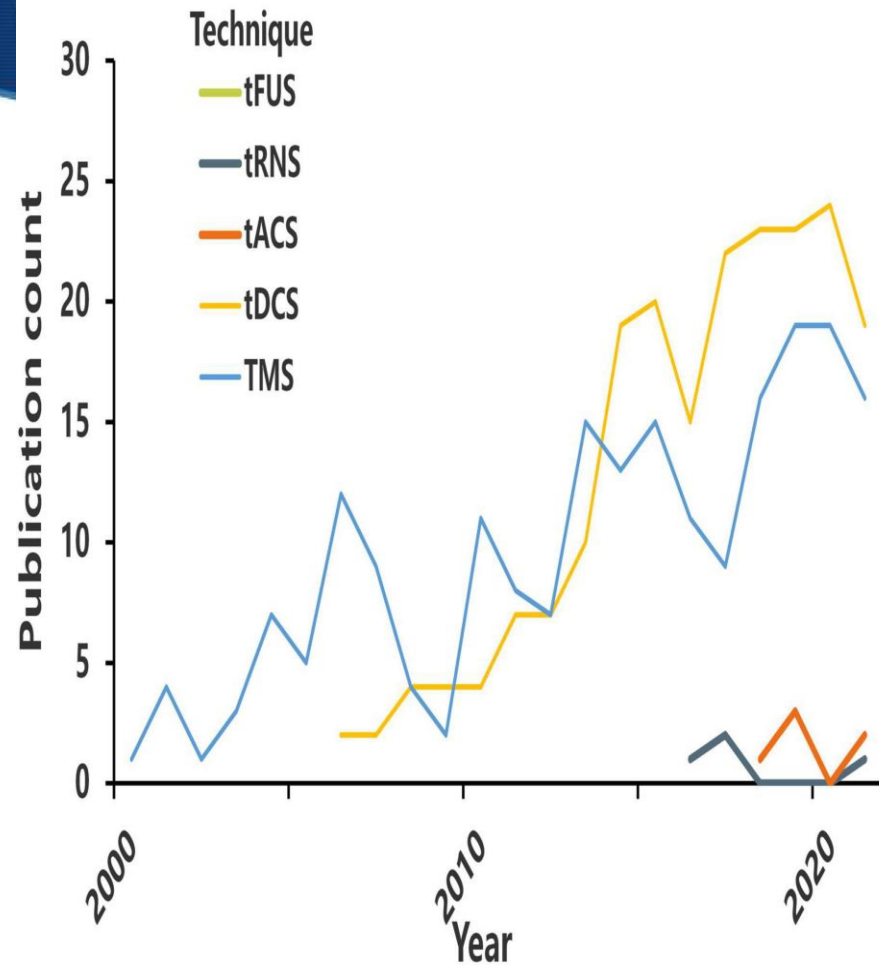


Điều hòa tính hưng phấn của vòng đau (Pain loop)

Tác dụng của rTMS phụ thuộc vào tần số:

- **HF-rTMS:** chủ yếu tác động vào **M1 và DLPFC** → kích hoạt hệ thống ức chế đau đi xuống, tăng opioid nội sinh, cải thiện ngưỡng đau.
- **LF-rTMS:** ít dùng trong giảm đau trực tiếp, nhưng có thể tham gia điều hòa thần kinh – miễn dịch và phục hồi chức năng lâu dài.

Non-invasive Brain Stimulation for Chronic Pain: State of the Art and Future Directions



BỆNH NHÂN NÀO SẼ NÊN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ rTMS

- ◆ Bệnh nhân nữ, 38 tuổi, đau đầu migraine mạn >15 ngày/tháng.
- ◆ Điều trị thuốc dự phòng (topiramate, propranolol) không hiệu quả.
- ◆ Nam, 42 tuổi, migraine kèm trầm cảm, điều trị thuốc không đáp ứng
- ◆ Nữ, 50 tuổi, đau đầu kiểu căng cơ >20 ngày/tháng. Điều trị giãn cơ và tâm lý liệu pháp không đủ.
- ◆ Ảnh hưởng nặng đến công việc, chất lượng sống.



Take home message

rTMS trong đau mạn tính

- Có bằng chứng vững chắc (Level A – guideline châu Âu) rằng HF-rTMS vùng M1 đối bên đau có tác dụng giảm đau trong đau mạn tính, đặc biệt đau thần kinh trung ương.
- ◆ HF-rTMS vùng DLPFC trái cho thấy hiệu quả giảm tần suất migraine mạn và cải thiện yếu tố cảm xúc–nhận thức liên quan đau.
- ◆ Cơ chế tác động đa dạng:
 - Kích hoạt hệ ức chế đau đi xuống (PAG, nhân raphe, locus coeruleus).
 - Tăng phóng thích opioid nội sinh, điều hòa GABA/Glutamate.
 - Điều biến mạng lưới cảm xúc–nhận thức (DLPFC–ACC–limbic).
 - An toàn, tác dụng phụ nhẹ;

TAKE HOME MESSAGE



- HF-rTMS vùng DLPFC trái đã được nhiều RCT chứng minh có tác dụng trong **migraine mạn** và **chronic daily headache**
- rTMS được coi là **liệu pháp bổ trợ** trong đau mạn tính, đặc biệt ở bệnh nhân **kháng trị hoặc không dung nạp thuốc phòng ngừa**
- ◆ Cần thêm RCT đa trung tâm, mẫu lớn, theo dõi dài hạn để chuẩn hóa giao thức và xác định vị trí tối ưu.

