

ایمنی و اثربخشی تحریک مغناطیسی مغز (TMS) و تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS) در درمان اختلال افسردگی اساسی: مرور نظام‌مند و متاآنالیز

محمد مرادی جو^۱، دکتر حسام قیاسوند^۲، دکتر سید منصور رایگانی^۳، سحر محبت بهار^۴،
بی‌تاسادات زگردی^۵، دکتر حمید رواقی^۶

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: اختلال افسردگی اساسی به سبب شیوع قابل ملاحظه و درگیر نمودن گروه‌های سنی فعال و بهره‌ور جوامع طی دهه‌های اخیر، سهم قابل توجهی از بار بیماری‌ها را در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به خود اختصاص داده است. روش‌های مختلفی برای مدیریت و درمان این بیماری به کار می‌رود که یکی از این روش‌ها، استفاده از فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی ایمنی، اثربخشی فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز (TMS یا Transcranial magnetic stimulation) و تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS یا Repetitive transcranial magnetic stimulation) در درمان اختلال افسردگی اساسی بود.

روش‌ها: به منظور جمع‌آوری شواهد، مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی Cochrane library، CRD (Centre for reviews and dissemination)، Pubmed، Scopus، Trip، Embase، Jnahta، PsycINFO و Google Scholar با کلید واژه‌های مناسب و راهبرد مخصوص هر یک جستجو گردید. پس از ارزیابی کیفیت مطالعات پیامدهای ایمنی، اثربخشی فن‌آوری استخراج گردید. در مواردی که به متاآنالیز نیاز بود، از نرم‌افزار Stata ۱۲ استفاده شد.

یافته‌ها: از ۲۷۳ مطالعه مرتباً، ۴۳ مطالعه در مرحله اول وارد گردید که پس از بررسی نهایی، ۸ مطالعه جهت انجام متاآنالیز انتخاب شد. مقدار اثربخشی درمانی TMS (r) در برابر گروه Sham، $-0/3$ (CI: $-0/82$ - $-0/23$) (۹۵ درصد) با میزان ناهمگونی قابل توجه و معنی‌دار (۸۱/۹ درصد I-Squared و $P < 0/001$) بود.

نتیجه‌گیری: روش rTMS ایمنی قابل ملاحظه و بالا می‌باشد. از طرف دیگر، میزان اثربخشی آن بین دو گروه تحت درمان با این روش و گروه Sham چندان قابل توجه نیست.

واژگان کلیدی: تحریک مغناطیسی مغز، افسردگی اساسی، ایمنی، اثربخشی

ارجاع: مرادی جو محمد، قیاسوند حسام، رایگانی سید منصور، محبت بهار سحر، زگردی بی‌تاسادات، رواقی حمید. ایمنی و اثربخشی تحریک مغناطیسی مغز (TMS) و تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS) در درمان اختلال افسردگی اساسی: مرور نظام‌مند و

متاآنالیز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۶): ۸۱۳-۸۲۵

- ۱- کارشناس ارشد ارزیابی فناوری سلامت، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات مدیریت ارایه‌ی خدمات سلامت، پژوهشکده‌ی آینده پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۳- مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۴- کارشناس ارشد روانشناسی عمومی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه علامه طباطبایی، تهران، ایران
- ۵- کارشناس ارشد ارزیابی فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
- ۶- دانشیار، گروه مدیریت خدمات بهداشتی- درمانی، دانشکده‌ی مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

Email: ravaghi.h@iums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر حمید رواقی

مقدمه

بیماری‌ها و اختلالات روانی طی دهه‌های اخیر به یکی از نگرانی‌های عمده‌ی سیاست‌گذاران و برنامه‌ریزان سلامت در نهادها و سازمان‌های بین‌المللی و ملی تبدیل شده است. در این بین، اختلال افسردگی اساسی به سبب شیوع قابل ملاحظه و درگیر نمودن گروه‌های سنی فعال و بهره‌ور جوامع، از شرایط خاصی برخوردار می‌باشد (۱). نتایج مطالعات نشانگر این است که افسردگی می‌تواند موجب تغییرات منفی در عملکرد اجتماعی افراد شود و میزان مشارکت، فعالیت و تلاش اجتماعی فرد را کاهش دهد (۲).

روش‌های مختلفی برای مدیریت و درمان افسردگی به کار رفته‌اند. مهم‌ترین این روش‌ها عبارت از روان‌درمانی (Psychotherapy)، دارو درمانی (Antidepressant medication) و الکتروشوک (Electroconvulsive therapy) هستند که هر کدام از این روش‌ها، دارای نقاط قوت و ضعف خاص خود می‌باشند و بسته به شرایط و معیارهای ویژه برای گروه‌های خاصی از بیماران با توجه به عواملی مانند سن، میزان پیشرفت بیماری و شرایط جسمی به کار می‌روند (۳-۵).

به طور کلی، روش‌هایی که برای درمان و مدیریت بیماری و اختلال افسردگی به کار گرفته می‌شود، از نظر اثربخشی درمانی و نیز پایداری در بهبودی مبتلایان به افسردگی مورد انتقاد بوده است. در راستای همین مشکلات، طی سال‌های اخیر، روش درمانی جدیدی به نام تحریک مغناطیسی مغز (TMS یا Transcranial magnetic stimulation) مورد استفاده قرار گرفته است. در صورتی که تحریکات مغناطیسی بیشتر و سریع‌تری در نواحی خاص مغز

ایجاد شود، به آن تحریک مکرر مغناطیسی مغز (Repetitive transcranial magnetic stimulation یا rTMS) می‌گویند. این روش نخستین بار در سال ۱۹۸۵ توسط Barker و همکاران معرفی گردید و یک روش تحریک کننده‌ی مغزی، به صورت غیر تهاجمی می‌باشد (۶). این روش بلافاصله پس از معرفی، برای درمان چندین بیماری روانی مورد بررسی قرار گرفت و بهترین دستاوردهای درمانی آن برای درمان افسردگی حاد بوده است (۷).

تحریک مغناطیسی مغزی علاوه بر کاربرد در درمان افسردگی حاد، دارای اندیکاسیون‌های تشخیصی و درمانی دیگری نیز می‌باشد. از این روش، در تشخیص کمیت و کیفیت فعالیت و عملکرد مدارهای مغزی انسان‌ها و سنجش ارتباط بین قشر مغزی - حرکتی اولیه (Primary motor cortex) و یک ماهیچه به منظور ارزیابی آسیب‌های ناشی از سکته‌ی مغزی، اسکلروزیس چندگانه، اختلالات حرکتی، بیماری نورون‌های حرکتی (Motor neuron disease) (۸-۱۱) و همچنین در درمان بیماری‌هایی شامل آفازیا، تینیتوس (Tinnitus)، پارکینسون، تیک و اسکیزوفرنی به کار می‌رود (۹-۱۵). با این وجود، عمده‌ی کاربرد تحقیقاتی و بالینی این روش، برای درمان بیماری افسردگی اساسی بوده است. Dias و همکاران مطالعه‌ای در قالب مرور نظام‌مند با هدف بررسی میدانی تمامی مطالعات منتشر شده طی سال‌های ۲۰۰۶-۹ در پایگاه‌های اطلاعاتی Eric، Pubmed، و PsyInfo پیرامون فن‌آوری TMS انجام داده‌اند. نتایج این مطالعه نشان داد که بیشترین پژوهش‌ها پیرامون TMS برای درمان افسردگی اساسی بوده است. این نتایج در

جدول ۱ آمده است (۱۶).

۴ مرحله شامل طراحی و اجرای راهبرد جستجو، جمع‌آوری مطالعات و بررسی نظام‌مند آن‌ها، بررسی معیارهای ورود و خروج و در نهایت آنالیز آماری داده‌ها انجام گردید.

طراحی و اجرای راهبرد جستجو: برای جستجوی شواهد از بانک‌های اطلاعاتی Cochrane library, (Centre for reviews and dissemination) CRD, Inahta, Embase, Trip, Scopus, Pubmed, Google Scholar, PsycINFO بدون محدودیت زمانی به شکل نظام‌مند استفاده شد. برای هر بانک اطلاعاتی از استراتژی جستجوی مخصوص و مناسب آن استفاده شد. ابتدا با مراجعه به پایگاه اطلاعات PubMed از زیر عنوان Mesh اصطلاحات و واژگان مناسب و معادل برای دو کلید واژه Major depression و (r) Transcranial magnetic stimulation پیدا شد. پس از این جستجو، معادل Major depression در Mesh دو اصطلاح Depressive disorder, major و Depressive disorder به عنوان کلید واژه‌های مصطلح در متون نمایه شده، پیدا شدند. در خصوص (r) TMS نیز نتایج جستجو برای سرشاخه‌های مصطلح در Mesh همان (r) Transcranial magnetic stimulation بودند. در نهایت، ترکیب اصطلاحات و واژگان کلیدی بر اساس جدول ۲ بود.

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماری‌های قابل درمان با فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز

بیماری	درصد
افسردگی اساسی	۱۳/۵۰
پارکینسون	۲/۹۴
اسکیزوفرنیا	۲/۷۶
اختلالات دو قطبی	۰/۱۶
اختلالات هیجانی	۰/۱۴

با وجود استفاده‌ی روزافزون از فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز، هنوز در زمینه‌ی ایمنی و اثربخشی آن اطلاعات جامع و مورد اعتمادی وجود ندارد. بنابراین انجام مرور نظام‌مند مطالعات انجام شده در این زمینه، منجر به تأمین شواهد علمی جهت تصمیم‌گیری خواهد شد. هدف از انجام این مطالعه، یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز با ارزیابی ابعاد ایمنی و اثربخشی بالینی روش درمانی تحریک مغناطیسی مغز و تحریک مکرر مغناطیسی مغز در درمان بیماران افسردگی اساسی مقاوم به روش‌های درمانی رایج (دارو درمانی، الکتروشوک) بود.

روش‌ها

مطالعه‌ی کاربردی حاضر از نوع مرور نظام‌مند بود که به صورت مقطعی انجام شد. برای انجام مطالعه،

جدول ۲. اصطلاحات و واژگان کلیدی به تفکیک PICOS

P	'Depressive disorder' OR 'Major depression' OR 'Depressive disorder, Major' OR 'Treatment-resistant depression'
I	'TMS' OR '(r) TMS' OR 'Transcranial magnetic stimulation' OR 'Repetitive transcranial magnetic stimulation'
C	'Sham' OR 'ECT' OR 'Electroconvulsive therapy'
O	'Efficacy' OR 'Safety' OR 'Adverse effect' OR 'Cost-effectiveness' OR 'Cost-utility' OR 'Quality of life' OR 'Ethical consideration' OR 'Response rate' OR 'Remission rate' OR 'Number needed to treat'
S	'Economic evaluation' OR 'Health technology assessment' OR 'Randomized control trial' OR 'Systematic review' OR 'Meta analyses'

P: Patient problem or population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome; S: Study

جدول ۳. نتایج جستجو در پایگاه‌های داده‌ای PubMed، Cochrane، Trip، Scopus و CRD (Centre for reviews and dissemination)

موارد یافت شده					جستجو	شماره
Cochrane	CRD	Scopus	Trip	PubMed		
۱۴۱۹۲	۱۰۱۶	۳۶۶۵۵	۵۹۵۴۷	۱۱۰۲۱۹	P	۱
۱۶۰۷	۱۱۳	۳۲۰۴۸	۱۵۳۹۷	۱۳۵۵۰	I	۲
۵۲۳۰	۵۶۷	۷۸۱۱۵	۱۸۰۳۶	۷۴۱۴۸	C	۳
۲۳۶۱۳۷	۳۱۲۵۸	۱۶۷۳۳	۱۱۷۱۶۴۱	۱۴۲۳۰۲۴	O	۴
۱۸۶۵۵۰	۶۳۱۸۲	۱۹۷۲۲۱۳	۳۴۲۶۱۰	۲۱۷۱۴۰۷	S	۵
۶۴	۲۱	۸۴	۱۱۱۳	۱۴۱	PIOS	۵ و ۴ و ۲ و ۱
۵۲	۱۶	۶۸	۳۴۴	۹۸	PICOS	۵ و ۴ و ۳ و ۲ و ۱

P: Patient problem or population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome; S: Study; CRD: Centre for reviews and dissemination

Randomized control trial) مورد بررسی قرار گرفتند.

به منظور ارزیابی کیفیت مطالعات، از چک لیست استاندارد (Critical Appraisal Skills Programme یا CASP) استفاده شد. پس از انتخاب مطالعاتی که با استفاده از آن‌ها می‌توان به سؤالات مورد نظر پاسخ داد، یک فرم ویژه طراحی گردید تا بر اساس آن، اطلاعات مورد نیاز ایمنی و اثربخشی بالینی از آن‌ها استخراج گردد. جمع‌آوری اطلاعات توسط دو نفر به طور مستقل انجام گرفت. با توجه به اهداف پژوهش، دو بعد اصلی فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز شامل ایمنی و اثربخشی بالینی در مقایسه با گروه Sham مورد ارزیابی قرار گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها و جمع‌بندی نتایج حاصل از مرور مطالعات و تعیین همگونی و یا ناهمگونی پیامدهای اپیدمیولوژیک به دست آمده از مطالعات، نرم‌افزار آماری Stata نسخه‌ی ۱۲ مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

پس از طی مراحل ارزیابی اولیه و ارزیابی کیفی مطالعات، در نهایت ۸ مطالعه وارد مرحله‌ی نهایی و

نتایج جستجو در پایگاه‌های داده‌ی PubMed، Cochrane، Trip، Scopus و CRD با راهبرد جستجوی جدول ۲، در جدول ۳ به تفکیک پایگاه آمده است. جستجو در پایگاه‌های Inahta، Embase، Google Scholar و PsycINFO به صورت کلیدواژه انجام شده است. لیست مراجع و منابع مقالات کلیدی که در جستجو یافت شد، مورد بررسی قرار گرفت. بعد جستجو به صورت دستی انجام شد و در نهایت، برای اطمینان از پیدا شدن مقالات مرتبط با افراد متخصص و خبره در این زمینه تماس گرفته شد. پس از جمع‌آوری مقالات یافت شده، عنوان و خلاصه‌ی آن‌ها کنترل گردید و مقالات نامرتب یا تکراری حذف شدند. مقالات باقی‌مانده به صورت کامل توسط دو نفر به طور مستقل مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. هر نوع اختلاف احتمالی بین این دو نفر با مذاکره بین آن‌ها و در صورت عدم توافق، با اضافه شدن نفر سوم حل شد.

جامعه‌ی مورد هدف، مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی بودند. مداخله، انجام TMS یا rTMS در مقایسه با گروه Sham بود. پیامد مورد بررسی ایمنی و اثربخشی بالینی بود. تمام مطالعات (RCT یا

(کارآمدی) بالینی نشان دهنده‌ی میزان اثرگذاری درمانی یک روش در درمان بیماری می‌باشد. این شاخص از مهم‌ترین ابعاد در ارزیابی هر فن‌آوری است و با توجه به نوع بیماری بر اساس شاخص‌ها و روش‌های خاص ارزیابی می‌شود. در مورد روش rTMS و یا TMS، اثربخشی بالینی بر اساس میزان تأثیر آن در کاهش علائم و نشانه‌های افسردگی در نظر گرفته می‌شود. در این پژوهش، تمامی ۸ مطالعه (۱۰۰ درصد مطالعات) وارد مرحله‌ی نهایی پژوهش، به بعد اثربخشی بالینی این روش پرداخته‌اند.

تحلیلی این مطالعه شدند (شکل ۱).

الف) ایمنی: در ۳ مطالعه از ۸ مطالعه‌ی وارد شده به مرحله‌ی نهایی تحلیلی این پژوهش، به بعد ایمنی و مخاطرات جانبی همراه با روش rTMS پرداخته شده بود. عوارض و مخاطرات جانبی فرضی در این مطالعات، سر درد و درد جمجمه و نیز تشنج و تهوع در نظر گرفته شده بودند. در هر سه مطالعه، روش rTMS به عنوان روشی ایمن و بدون مخاطرات جانبی برای بیماران مبتلا به افسردگی اساسی گزارش شده بود.

ب) اثربخشی (کارآمدی) بالینی: اثربخشی



شکل ۱. روند خروج ارزیابی و خروج مطالعات و نیل به مطالعات نهایی

P: Patient problem or population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome; S: Study; RCT: Randomized control trial

جدول ۴. مشخصات و نتایج مطالعات نهایی وارد شده در پژوهش

نویسنده	کشور	روش مطالعه	اندازه‌ی نمونه	نتایج
Loo و همکاران (۱۷)	استرالیا	کارآزمایی بالینی دو سو کور	۳۸ بیمار افسردگی اساسی	rTMS روشی ایمن و اثربخش در درمان بیماری افسردگی می‌باشد.
Ullrich و همکاران (۱۸)	آلمان	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۳ بیمار با افسردگی شدید	rTMS با فرکانس بالا، روشی ایمن و بدون عوارض جانبی برای درمان افسردگی اساسی در بیماران مقاوم می‌باشد. همچنین به خاطر استفاده از لیتیموم به عنوان یک داروی مؤثر بر درمان افسردگی، نمی‌توان بیان داشت که روش rTMS موجب بهبود اساسی در بیماران نسبت به گروه Sham بوده است.
Avery و همکاران (۱۹)	آمریکا	کارآزمایی بالینی تصادفی	۶۸ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی (rTMS = ۳۵ و Sham = ۳۳)	rTMS می‌تواند اثرات ضد افسردگی قابل توجه در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مقاوم به درمان داشته باشد.
Eranti و همکاران (۲۰)	انگلیس	کارآزمایی بالینی تصادفی	۴۶ بیمار MD (Mental diseases)	rTMS اثربخش نبود و این امر به ویژه در کوتاه مدت صادق است.
Fitzgerald و همکاران (۲۱)	استرالیا	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۵۰ بیمار با افسردگی مقاوم به درمان (rTMS = ۲۵ و Sham = ۲۵)	استفاده از هر دو فرکانس rTMS با فرکانس بالا به سمت چپ و rTMS با فرکانس پایین به قشر فرونتال سمت راست در بیماران مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان، دارای اثربخشی قابل توجهی می‌باشد. انجام rTMS دو طرفه، طی ۶-۴ هفته باعث پاسخ‌های بالینی معنی‌دار از جمله بهبودی بالینی در یک زیر گروه از بیماران مبتلا به افسردگی اساسی نسبت به گروه Sham می‌شود.
Fitzgerald و همکاران (۲۲)	استرالیا	کارآزمایی بالینی دو سو کور	۲۱۹ بیمار MD مقاوم به درمان	تفاوت معنی‌داری در اثربخشی درمانی روش rTMS بین حالت یک طرفه‌ی سمت راست و حالت دو گانه با حالت یک طرفه‌ی سمت چپ وجود ندارد و نتایج این پژوهش تأثیر ویژه‌ی موضع درمانی بر میزان بهبودی بیماران را به چالش می‌کشد.
Fitzgerald و همکاران (۲۳)	استرالیا	کارآزمایی بالینی دو سو کور	۶۷ بیمار مقاوم به درمان ضد افسردگی که به صورت تصادفی در سه گروه طبقه‌بندی شدند.	به طور واضح، در این مطالعه اثربخشی بالینی روش دوطرفه نسبت به روش یک طرفه‌ی سمت چپ کمتر شده است و این امر در تمامی محاسبات و مراحل کار مشخص شده است.
Januel و همکاران (۲۴)	فرانسه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۲۷ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی تک قطبی (rTMS = ۱۱ و Sham = ۱۶)	اثربخشی rTMS نسبت به گروه Sham بیش از یک ماه بود، اما با توجه به این که حجم نمونه‌ی این مطالعه کم بود، برای اثبات این اثربخشی نیاز به انجام مطالعات چند مرکزی با پارامتری‌های همگن است.

rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation; TMS: Transcranial magnetic stimulation

مطالعه (حدود ۵۰ درصد) از مطالعات شاخص‌های بهبود علائم افسردگی که مبتنی بر شاخص‌های Hamilton، Montgomery-Asberg depression rating scale

در ۳ مطالعه (حدود ۳۷/۵ درصد) از مطالعات، مقادیر شاخص‌های Response Remission، Risk Difference و Number needed to treat در ۴

زندگی تعدیل شده بر اساس کیفیت (QALYs) یا (quality-adjusted life years) به عنوان معیار ارزیابی در نظر گرفته شدند. به منظور بررسی بهتر اثربخشی درمانی روش TMS (r)، نتایج متاآنالیز صورت گرفته در جدول ۵ و شکل ۲ آمده است.

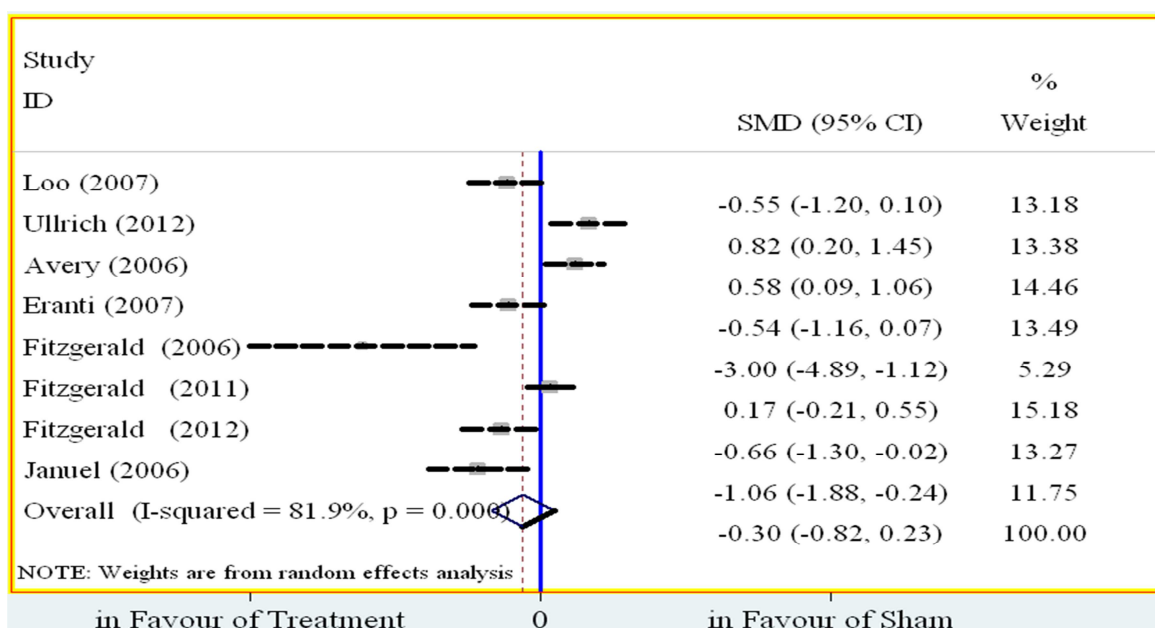
(MADRS)، Beck depression inventory (BDI) و Affect underpinned by severity and social impairment (AUSSI) هستند، به عنوان معیار اثربخشی درمانی در نظر گرفته شدند. در نهایت، در ۱ مطالعه، پیامدهای ثانویه بهبودی بیماران شامل کیفیت

جدول ۵. نتایج حاصل از متاآنالیز اثربخشی درمانی TMS (r) (Repetitive transcranial magnetic stimulation) در برابر گروه Sham

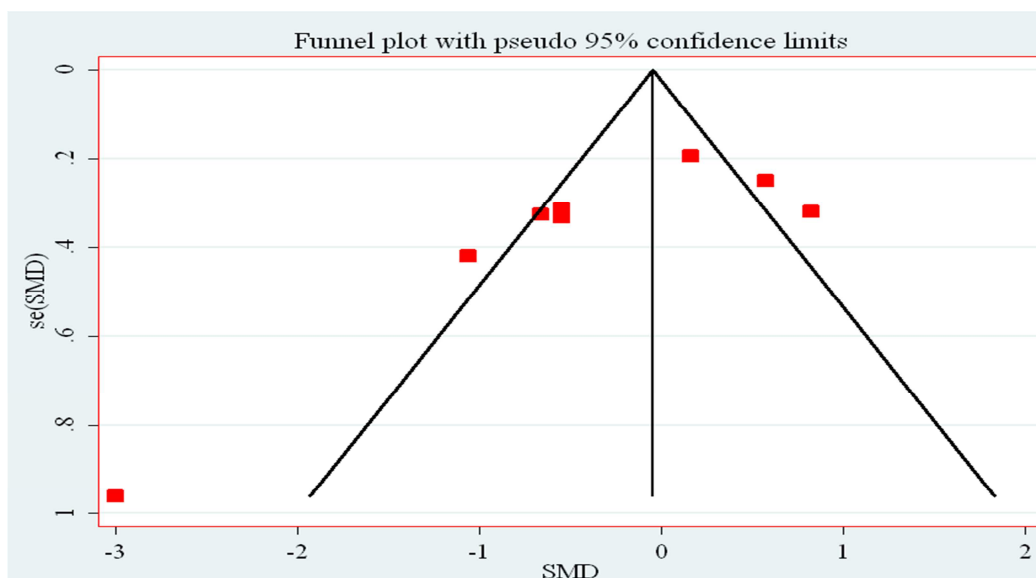
وزن مطالعه (درصد)	فاصله‌ی اطمینان (۹۵ درصد)	SMD	نویسنده (گان)
۱۳/۱۸	-۱/۲۰، ۰/۱۰	-۰/۵۵	Loo و همکاران (۱۷)
۱۳/۱۸	۰/۲۰، ۱/۴۵	۰/۸۲	Ulrich و همکاران (۱۸)
۱۴/۴۶	۰/۰۹، ۱/۰۶	۰/۵۸	Avery و همکاران (۱۹)
۱۳/۴۹	-۱/۱۶، ۰/۰۷	-۰/۵۴	Eranti و همکاران (۲۰)
۵/۲۹	-۴/۸۹، -۱/۱۲	-۳/۰۰	Fitzgerald و همکاران (۲۱)
۱۵/۱۸	-۰/۲۱، ۰/۵۵	۰/۱۷	Fitzgerald و همکاران (۲۲)
۱۳/۲۷	-۱/۳۰، -۰/۰۲	-۰/۶۶	Fitzgerald و همکاران (۲۳)
۱۱/۷۵	-۱/۸۸، -۰/۲۴	-۱/۰۶	Januel و همکاران (۲۴)
۱۰۰/۰۰	-۰/۸۲، ۰/۲۳	-۰/۳۰	I-V Pooled SMD

I-squared = ۸۱/۹، P < ۰/۰۰۱

rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation; SMD: Standardised mean difference



شکل ۲. Forest plot اثربخشی درمانی (r) TMS (Repetitive transcranial magnetic stimulation) در برابر گروه Sham



شکل ۳. Funnel plot مربوط به تورش مطالعات انتخابی (Publication bias)

کیفیت، ممکن است هیچ مطالعه‌ای به مرحله‌ی متاآنالیز نرسیده باشد. بنابراین امکان دارد که کیفیت مطالعات در نیل به این نتیجه اثرگذار بوده باشد. نمودار Forest plot نتایج متاآنالیز نیز در شکل آمده است.

با توجه به جدول ۵ و شکل ۲، می‌توان به این نتیجه رسید که در کل مطالعات نشان دهنده‌ی تأثیر درمانی روش تحریک مغناطیسی مکرر بر بیماری افسردگی اساسی بوده‌اند. البته با توجه به دو عامل پیش‌گفته در ادامه جدول ۵، می‌توان این نتیجه‌گیری‌ها را تعدیل نمود: ۱- کیفیت مطالعات وارد شده به مرحله‌ی تحلیل کمی و ۲- ناهمگونی قابل ملاحظه‌ی بین آن‌ها و عدم امکان انجام تحلیل به تفکیک زیر گروه‌هایی مانند تعداد جلسات درمانی، طول جلسات درمانی، موضع قرار گرفتن دستگاه روی سر بیمار، فرکانس داده شده به بیمار و همچنین، نتایج حاصل از تورش مطالعات انتخابی (Publication bias) به صورت شکل ۳ می‌باشد.

اما در خصوص نتایج متاآنالیز انجام شده، ذکر نکات زیر ضروری است:

۱- به طور کلی مقدار Pooled SM (Standardised mean difference) برابر با $0/30$ گزارش شده و دارای ناهمگونی قابل توجه و معنی‌داری ($I\text{-Squared} = 78/9$ و $P < 0/001$) بوده است که این امر، می‌تواند ناشی از تفاوت قابل ملاحظه‌ی مطالعات از نظر طراحی و عواملی نظیر گروه‌های مقایسه شده، محل و یا موضع قرار گرفتن کوپل و دستگاه‌ها، میزان فرکانس داده شده به بیماران و عواملی از این دست باشد. از طرف دیگر، با توجه به ناهمگونی قابل ملاحظه در مطالعات و نیز تعداد اندک آن‌ها در مرحله‌ی پایانی، امکان انجام تحلیل زیر گروه‌ها بر اساس عوامل پیش‌گفته وجود نداشت.

۲- ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به مرحله‌ی نهایی متاآنالیز بر اساس ابزار کیفیت محتوای Cochrane برای مطالعات کارآزمایی بالینی بود و در این بین، با در نظر گرفتن تمامی عوامل ارزیابی

با توجه به شکل ۳ می‌توان تا حد قابل توجهی تورش مطالعات منتشر شده را مشاهده نمود. این تورش نشان دهنده وجود مطالعات دیگری است که در صورت افزودن آن‌ها به این مطالعات، می‌توان به نتایج قابل اعتمادتری دست یافت. البته در قسمت جدول و نمودار Forset متاآنالیز انجام شده تا حدودی ضعف نتایج به دست آمده، مشخص شده است. با این وجود، پراکندگی قابل ملاحظه‌ای مطالعات در این پژوهش از دیگر مسایلی است که بر لزوم نتیجه‌گیری با احتیاط بیشتر تأکید می‌نماید.

بحث

مطالعات مورد بررسی که به جنبه‌ی ایمنی روش rTMS پرداخته‌اند، نشان دهنده‌ی ایمنی و بی‌خطر بودن این روش در بیماران افسرده‌ی مقاوم به درمان می‌باشند. در موارد بسیار نادر، ممکن است استفاده از این روش منجر به تشنج، حساسیت‌های پوستی و یا سردرد شود. بنابراین، پیش از انجام این روش، توصیه می‌شود که از بیماران آزمایش‌های تشخیصی مناسب جهت پیش‌بینی مخاطرات احتمالی به عمل آید.

در مورد اثربخشی درمانی و بالینی این روش، نتایج پراکنده بوده است و برخی از مطالعات اثربخشی این روش را تأیید می‌نمایند و برخی دیگر، اثربخشی آن را حمایت نمی‌کنند. همچنین در مورد اثربخشی این روش، عواملی مانند محل استقرار دستگاه روی مجموعه، میزان فرکانس استفاده شده برای درمان بیماری و نیز تعداد جلسات درمانی دارای ناهمگونی قابل ملاحظه‌ای بودند و همین امر، منجر به تنوع نتایج اثربخشی این روش بوده است. از طرف دیگر، در این پژوهش میزان شاخص تأثیر

(Effect size) برابر با ۰/۲۵- گزارش شده است که به نفع گروه Sham بوده و نشان دهنده‌ی اثربخشی درمانی اندک این روش درمانی است.

از جمله ملاحظات مهم در تجویز و استفاده از یک روش درمانی، ایمنی و حداقل عوارض جانبی آن برای بیماران است. در خصوص روش rTMS، در مطالعه‌ی Loo و همکاران که روی ۳۴ بیمار افسرده‌ی اساسی مقاوم به درمان صورت گرفته است، درد روی مجموعه در ۱۵ بیمار، سردرد در ۸ بیمار، اشک چشم در ۴ بیمار، کشش ابرو در ۳ بیمار، تهوع در ۱ بیمار، اضطراب در ۱ بیمار، پریشانی در ۱ بیمار و حساسیت بالا در ۱ بیمار گزارش شده است (۱۷). همچنین در مطالعه‌ی Ullrich و همکاران مشخص شد که بیماران به خوبی rTMS با فرکانس بالا (۳۰ Hz) را تحمل نمودند و به صورت کامل فرایند درمانی مورد نظر در مطالعه را طی کردند و هیچ نشانی از علایم عوارض جانبی مانند تشنج گزارش نشد. همچنین آن‌ها اقدام به رضایت‌سنجی از فرایند درمان بین دو گروه فعال و Sham نمودند که نتایج حاصل از این رضایت‌سنجی تفاوت معنی‌داری نشان نداد (۱۸).

در مجموع، در مطالعه‌ی حاضر نیز با بررسی مطالعات مشخص شد که در مواردی اندک، عوارض جانبی در بیماران مشاهده شده است و استفاده از روش rTMS مخاطره‌ی سلامتی جدی برای بیماران ندارد. در مطالعه‌ی مرور نظام‌مند انجام شده توسط Lam و همکاران نیز نتایج نشان دهنده‌ی موارد معدود و اندکی از مخاطرات و عوارض جانبی برای بیماران می‌باشد (۲۵).

دومین عامل مهم در ملاحظات هر فن‌آوری سلامت، میزان اثربخشی و یا کارایی بالینی آن در

نتایج متاآنالیز انجام شده توسط Lam و همکاران، انجام تحلیل حساسیت در قالب تحلیل زیر گروه‌ها، برای بیماران MD مقاوم به درمان rTMS به عنوان یک روش درمانی در کوتاه مدت دارای منافع معنی داری است؛ اما برای به کارگیری آن به عنوان اولین روش درمانی نیاز به مطالعه‌ی بیشتر است (۲۵). در متاآنالیز دیگری، مقدار شاخص تأثیر برابر با ۰/۳۹ بوده است. این مطالعه بیانگر برتری rTMS با فرکانس بالا در گروه فعال که کورتکس پروفرونتال خلفی جانبی چپ آن‌ها مورد مداخله بود، نسبت به گروه Sham بوده است. Effect size در این مطالعه قوی و قابل مقایسه با حداقل یک زیر گروه داروهای ضد افسردگی تجاری موجود بود (۲۶).

مطالعه‌ی دیگری در قالب متاآنالیز، مقدار شاخص تأثیر را در ۱۴ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی برابر با ۰/۳۵- به دست آورد و نتیجه‌گیری آن بدین صورت بود که کارآزمایی‌های مورد مطالعه دارای کیفیت پایین بودند و شواهد کافی در جهت حمایت از استفاده از rTMS در درمان MD ارائه ندادند (۲۷).

گسترش زمینه‌ی تحقیقاتی در خصوص روش rTMS به منظور شناسایی میزان شاخص‌های کارآمدی بالینی آن در قالب مطالعات کارآزمایی‌های بالینی و با تأکید بر جنبه‌ی ایمنی این روش، ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی ارزیابی فن‌آوری سلامت دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران و همچنین طرح مصوب مؤسسه‌ی ملی تحقیقات سلامت با شماره‌ی ۹۱۲۷۹/م/۲۴۱ بوده است.

بیماران می‌باشد. نتایج حاصل از متاآنالیز صورت گرفته در این پژوهش، اثربخشی بالینی روش rTMS را در گروه فعال نسبت به گروه Sham حمایت نمی‌کند. مقدار منفی و در عین حال کوچک شاخص تأثیر به دست آمده در این مطالعه، می‌تواند بیانگر اثرات درمانی اندک و گاهی عدم تأثیر درمانی روش rTMS در گروه فعال نسبت به گروه Sham باشد.

ذکر این نکته ضروری است که در این مطالعه، مقدار تغییر در شاخص Hamilton به عنوان میزان اثربخشی بالینی در نظر گرفته شد و سایر شاخص‌ها از قبیل مقدار واکنش (Response rate)، مقدار بهبودی (Remission rate) و تعداد بیماران مستلزم درمان (Number needed to treat) به عنوان شاخص‌های اثربخشی، به دلیل کمیت و کیفیت مطالعات در دسترس و با کیفیت، وارد مرحله‌ی متاآنالیز نشدند.

از طرف دیگر، در بیان کمی نتایج حاصل از متاآنالیز، باید به نکاتی مانند میزان فرکانس داده شده به بیمار، تعداد جلسات، مصرف دارو در حین درمان و نیز موضع قرار گرفتن دستگاه توجه نمود و بر اساس آن به تحلیل حساسیت در قالب زیر گروه‌های مربوط پرداخت. هر چند در یک مطالعه‌ی کارآزمایی، مشاهده شد که rTMS دو طرفه‌ی متوالی نسبت به rTMS با فرکانس بالای سمت چپ، اثربخشی بیشتر و معنی داری ندارد (۲۳).

همچنین در مطالعه‌ی دیگر، تفاوت معنی داری بین اثربخشی درمانی روش rTMS بین حالت یک طرفه‌ی سمت راست و حالت دوگانه با حالت یک طرفه‌ی سمت چپ وجود نداشت و نتایج این پژوهش تأثیر ویژه‌ی موضع درمانی بر میزان بهبودی بیماران را به چالش می‌کشد (۲۲). از طرف دیگر، در

References

1. Blue Cross and Blue Shield Associatio. Transcranial magnetic stimulation for depression. Technology Evaluation Center 2014; 28(9): 1-42.
2. Bosc M. Assessment of social functioning in depression. *Compr Psychiatry* 2000; 41(1): 63-9.
3. Thase ME. When are psychotherapy and pharmacotherapy combinations the treatment of choice for major depressive disorder? *Psychiatr Q* 1999; 70(4): 333-46.
4. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(1): 47-53.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157(4 Suppl): 1-45.
6. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106-7.
7. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(4): 300-11.
8. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68(7): 484-8.
9. Dimyan MA, Cohen L. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24(2): 125-35.
10. Nowak DA, Bosl K, Podubecka J, Carey JR. Noninvasive brain stimulation and motor recovery after stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28(4): 531-44.
11. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008-39.
12. Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH, et al. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(6): 451-8.
13. Steeves T, McKinlay BD, Gorman D, Billingshurst L, Day L, Carroll A, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Can J Psychiatry* 2012; 57(3): 144-51.
14. Dlabac-de Lange JJ, Knegeting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(4): 411-8.
15. Kleinjung T, Vielsmeier V, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation: a new diagnostic and therapeutic tool for tinnitus patients. *Int Tinnitus J* 2008; 14(2): 112-8.
16. Dias AM, Mansur CG, Myczkowski M, Marcolin M. Whole field tendencies in transcranial magnetic stimulation: A systematic review with data and text mining. *Asian J Psychiatr* 2011; 4(2): 107-12.
17. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 2007; 37(3): 341-9.
18. Ullrich H, Kranaster L, Sigges E, Andrich J, Sartorius A. Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology* 2012; 66(3): 141-8.
19. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59(2): 187-94.
20. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164(1): 73-81.
21. Fitzgerald PB, Benitez J, de CA, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 88-94.
22. Fitzgerald PB, Hoy K, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, Bailey M, et al. A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Med* 2011; 41(6): 1187-96.

23. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AV, Segrave RA, 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; 139(2): 193-8.
24. Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatidis L, Saba G, Cabaret W, 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; 30(1): 126-30.
25. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 621-31.
26. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39(1): 65-75.
27. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 480-91.

Safety and Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treatment of Major Depressive Disorder: Systematic Reviews and Meta-Analysis

Mohammad Moradi-Joo MSc¹, Hesam Ghiasvand PhD², Seyed Mansoor Raygani MD³, Sahar Mohabbat-Bahar MSc⁴, Bita Sadat Zegordi MSc⁵, Hamid Ravaghi PhD⁶

Review Article

Abstract

Background: Prevalence of major depressive disorder allocated significant contribution of disease burden in developed and developing countries because of involving active and productive age groups and communities in recent decades. Different methods are used to manage and treat this disorder that one of them is Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). The purpose of this study was assessment of safety, effectiveness and cost-effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) technology in treatment of major depressive disorder.

Methods: In order to gather evidence, main databases [Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), PubMed, Scopus, Trip, Embase, Inahta, PsycINFO, Google Scholar] were searched with appropriate keywords and strategies. After quality assessment of studies, consequences of safety and efficacy of the technology were extracted and Stata 12 software was used, if needed, for meta-analysis.

Findings: From a total of 273 studies, 43 studies were entered firstly and 8 studies were selected after final review. The amount of standardised mean difference (SMD) was equal to -0.3 with a %95 confidence interval of -0.82 to 0.23 for rTMS-treated group versus sham group with a substantial rate and significant heterogeneity ($P < 0.001$, I-Squared = 81.9%).

Conclusion: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation is a method with significant and high safety. On other side, its efficacy, compared to sham group, is not very significant.

Keywords: Major Depression, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), Safety, Efficacy

Citation: Moradi-Joo M, Ghiasvand H, Raygani SM, Mohabbat-Bahar S, Zegordi BS, Ravaghi H. **Safety and Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treatment of Major Depressive Disorder: Systematic Reviews and Meta-Analysis.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(336): 813-25

1- Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Research Center for Health Services Management, Institute for Future Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- School of Psychology and Educational Sciences, Allame Tabatabai University, Tehran, Iran

5- Fasa Universit of Medical Sciences, Fasa, Iran

6- Associate Professor, Department of Health Service Management, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hamid Ravaghi PhD, Email: ravaghi.h@iums.av.ir