



**مقدمه** اختلال افسردگی اساسی بالقوه یک بیماری مرگبار است. هر ساله یک میلیون نفر در سرتاسر جهان به خاطر خودکشی می‌میرند (سازمان بهداشت جهانی، ۱۹۹۹). ۳۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به افسردگی هستند (لایمیر، ماسانا و مولر، ۲۰۱۳). اختلال افسردگی اساسی دومین علت ناتوانی در سراسر جهان است (واس و همکاران، ۲۰۱۵) و باعث افزایش مرگ و میر با شرایط پزشکی همبود می‌گردد (والکر، مک گی و دراس، ۲۰۱۵). بر طبق آمار، از هر ۱۰ نفر یک نفر در طول عمر خود حداقل یک‌بار از افسردگی رنج می‌برد و این افسردگی به حدی شدید است که نیاز به درمان‌های روانپزشکی دارد (کسلر و همکاران، ۲۰۰۵). اگرچه درمان‌های معمول برای افسردگی ایمن هستند، ولی پراکندگی معناداری در پاسخ به درمان‌های ضدافسردگی وجود دارد. معمولاً ۶۰ درصد از بیماران افسرده در اولین دوره از مصرف داروی ضدافسردگی بهبود نمی‌یابند و ۲۰ درصد هم به هیچ درمان دارویی پاسخ نمی‌دهند (تریودی و همکاران، ۲۰۰۶). درمان افسردگی اساسی مبتنی بر اطلاعات تجربی و راهنمای درمانی مبتنی بر شواهد است، اما انتخاب درمان مناسب برای هر فرد بیشتر هنر است تا یک علم (لام و همکاران، ۲۰۱۶). به‌طور متوسط، داروهای ضدافسردگی و روان‌درمانی‌ها به‌عنوان خط اول درمان، موفقیت مشابهی در درمان افسردگی با شدت متوسط دارند (پاریک و لام، ۲۰۰۱). همچنین داروهای ضدافسردگی دارای سودمندی بالینی مشابه و برابر در درمان افسردگی هستند (کارتلنر و همکاران، ۲۰۱۱؛ چپیریانی و همکاران، ۲۰۰۹)، اما این واقعیت که درمان‌ها سودمندی مشابه دارند، دال بر این نیست که انتخاب درمان مهم نیست. افراد به‌صورت گسترده‌ای در پاسخ به درمان‌های خاص متفاوت هستند و پاسخ ضعیف به یک درمان لزوماً دال بر پاسخ ضعیف به درمان دیگر نیست. برای مثال بالای نیمی از بیمارانی که از داروی ضدافسردگی اول خود سود نمی‌برند، بعد از سوئیچ کردن به داروی جایگزین (راش و همکاران، ۲۰۰۶)، اضافه کردن داروی دوم تریودی و همکاران، ۲۰۰۶) و یا اضافه شدن روان‌درمانی (تاس و همکاران، ۲۰۰۷) بهبودی معناداری را تجربه می‌کنند. در حال حاضر، یک خط پژوهشی متداول مطالعه نشانگرهای<sup>۱</sup> بالینی و زیستی پاسخ به درمان است (لام و همکاران، ۲۰۱۶). پزشکی شخصی شده<sup>۲</sup> بر این اصل استوار است که مشخصه‌های<sup>۳</sup> منحصر به فرد هر مراجع، نقش تعیین‌کننده‌ای در درمان دارد. این مشخصه‌ها عبارتند از عوامل محیطی، تغییرات ژنتیک، تغییرات اپی ژنتیک، نشانه‌شناسی بالینی<sup>۴</sup> (مایرز و نمروف، ۲۰۱۰). هدف پزشکی شخصی شده، پیش‌بینی آمادگی ابتلای فرد برای ابتلا به یک بیماری، به‌دست آوردن تشخیص دقیق و دستیابی به

Markers <sup>۱</sup>

Personalized medicine <sup>۲</sup>

Characteristics <sup>۳</sup>

Clinical symptomology <sup>۴</sup>

پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمجمه‌ای ...

یک درمان مطلوب و مؤثر است (ازمارو، والش‌تد و نمروف، ۲۰۱۳). اگرچه موارد موفقی از پزشکی شخصی شده به‌خصوص در آنکولوژی وجود دارد، اما تعداد کمی از این مثال‌ها در روانپزشکی مشاهده می‌شود. متأسفانه بسیاری از بیمارانی که در مطب‌ها<sup>۱</sup> به‌خصوص در بخش مراقبت اولیه<sup>۲</sup> درمان می‌شوند، شانس برای سود بردن از خط دوم درمان ندارند. بعد از شروع درمان ضدافسردگی نزدیک به نیمی از بیماران ویزیت پیگیری را انجام نمی‌دهند و تنها یک‌چهارم اغلب به دنبال انتخاب‌های درمانی دیگر هستند (سیمون، فون کراف، روتر و پترسون، ۲۰۰۱؛ سیمون و پرلیس، ۲۰۱۰). انتخاب دقیق درمانی که بیمار برای اولین بار دریافت می‌کند، مزایای بسیار زیادی برای بیماران مبتلا به افسردگی دارد. به‌منظور استفاده از پزشکی شخصی شده برای افسردگی ما بایستی مشخصه‌هایی را که پیش‌بینی‌کننده تفاوت‌های افراد در پاسخ مثبت و منفی به درمان‌های روانشناختی و زیستی افسردگی هستند، شناسایی کنیم. عواملی که در شخصی‌سازی درمان برای بیماران مبتلا به افسردگی مهم هستند، عبارتند از مشخصه‌های جمعیت شناختی، مشخصه‌های بالینی (الگوی علائم و اختلالات همبود) و نشانه‌های زیستی (ژنتیک و تصویربرداری از مغز). پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ به درمان دارویی در بیماری‌های مختلف روانپزشکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی سطوح بالای اختلال در کار با پاسخ به ایمی پرامین مرتبط است (سوتسکی و همکاران، ۱۹۹۱). پاسخ‌دهندگان به دارویی بازدارنده‌های باز جذب سروتونین (SSRI) فراوانی بالایی در تاریخچه خانوادگی مثبت در خویشاوندان درجه اول خود به‌وسواس دارند (ارزگویی و همکاران، ۲۰۰۱). پاسخ‌دهندگان به کلوزاپین بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی هستند که بیماری‌شان شدت کمتری دارد و به میزان کمتری از علائم منفی مبتلا هستند (امبریت و همکاران، ۲۰۰۲). بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که هذیان و توهم‌های شدید دارند، در خط پایه مشکل توجه و تمرکز دارند و در طی درمان به داروهای آنتی‌سایکوتیک دچار پارکینسونیسم می‌شوند، احتمال کمتری دارد که به

درمان پاسخ بدهند (رابینسون و همکاران، ۱۹۹۹). بررسی پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ به درمان فقط منحصر به درمان‌های زیستی در روانپزشکی نیست. چند مطالعه نیز به بررسی پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی پاسخ به رواندرمانی پرداخته‌اند. در مطالعه دیمیدکین و همکاران (۲۰۰۶) بیماران مبتلا به افسردگی شدید پاسخ بهتری به درمان فعال‌سازی رفتاری نسبت به درمان شناختی و دارودرمانی نشان دادند. اختلالات شخصیت و ویژگی‌های شخصیتی همواره به‌عنوان یک عامل مؤثر در پاسخ به رواندرمانی مورد توجه بوده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اختلال‌های شخصیت همبود با افسردگی باعث کاهش اثرات رواندرمانی و درمان‌های دارویی می‌شود (نیوتون هاوز،

Practice <sup>۱</sup>  
Primary care <sup>۲</sup>

تایپر و جانسون، ۲۰۰۶؛ مولدر، ۲۰۰۲). در درمان شناختی رفتاری اختلال شخصیت نمی‌تواند بر روی اثربخشی و پاسخ درمان اثرگذار باشد، درحالی‌که در روان‌درمانی بین فردی اختلالات شخصیت اثرات منفی بر روی بهبودی و پاسخ و به درمان دارد (جوینس و همکاران، ۲۰۰۷). افراد مبتلا به افسردگی اساسی همراه با شخصیت اجتنابی به درمان شناختی پاسخ بهتری می‌دهند و بیماران افسرده با شخصیت وسواسی پاسخ بهتری به روان‌درمانی بین فردی نشان دادند. همچنین بیماران افسرده متأهل درمان شناختی برایشان مؤثرتر است، درحالی‌که در افراد افسرده مجرد روان‌درمانی بین فردی مؤثرتر است (باربر و مونتر، ۱۹۹۶). وضعیت دلبستگی هم به‌عنوان یک عامل تعیین‌کننده در پاسخ به روان‌درمانی موردبررسی قرار گرفته است. افراد دارای دلبستگی اجتنابی پاسخ بهتری به درمان شناختی رفتاری در مقایسه با روان‌درمانی بین فردی

می‌دهند (مک براید، اتکینسون، کویلتی و بیگی، ۲۰۰۶). تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای (rTMS) روشی غیرتهاجمی و بدون درد است که برای بررسی عملکرد قشری و همچنین درمان اختلالات روانپزشکی مختلف استفاده می‌شود (میشراوهمکاران، ۲۰۱۱). در طی این روش، درحالی‌که مراجع بر روی صندلی نشسته است از طریق یک کویل میدان مغناطیسی با قدرت ۲ الی ۴ تسلا<sup>۲</sup>) با توجه به توان دستگاه (وارد قشر مغز می‌گردد. rTMS به‌عنوان درمان مکمل برای بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مقاوم به درمان دارویی استفاده می‌شود (جانوار، بیشنوی و جانوار، ۲۰۱۱؛ لیو، ژانگ، ژانگ و لی، ۲۰۱۴). نتایج چندین فراتحلیل موید این است که rTMS در درمان افسردگی نسبت به تحریک ساختگی rTMS مؤثرتر است (همولتزه‌ایمر، روسو و آوری، ۲۰۰۰؛ مک نامارا، ری، آرترس و بنیفیس، ۲۰۰۱؛ گراس، ناکامورا، پاسکال لئونو و فرگنی، ۲۰۰۷). پاسخ به درمان rTMS در بیماران مبتلا به افسردگی متغیر است. میزان پاسخ به درمان ۴۵ درصد الی ۶۰ درصد و میزان بهبودی ۳۰ درصد الی ۴۰ درصد گزارش شده است (دانر و همکاران ۲۰۱۴؛ کارپنتر و همکاران، ۲۰۱۲). مطالعات کمی به بررسی پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی پاسخ به درمان rTMS در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی پرداخته‌اند (برکمایر، لوبورزسکی، دانکر هاپف، کاتمن و باجویج، ۲۰۰۷؛ فرگنی و همکاران، ۲۰۰۶؛ کوهن، برونونی، بوگیو و فرگنی، ۲۰۱۰). در مطالعه برکمایر (۲۰۰۷) سطوح بالای اختلال در خواب پیش‌بینی‌کننده بالینی پاسخ به درمان rTMS در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی گزارش شده است. این در حالی است که در مطالعات دارویی سطوح بالای بی‌خوابی در قبل از شروع درمان با پاسخ به درمان دارویی مرتبط است (جان راش، کارمودی، هیت، راکت و زیسوک، ۲۰۰۵). نمرات پایین در مقاوم بودن به درمان و زمان کوتاه دوره‌های افسردگی پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی دیگر پاسخ به درمان rTMS بودند (برکمایر و همکاران، ۲۰۰۷). در مطالعه‌ای دیگر من و مقاوم بودن به درمان پیش‌بینی‌کننده‌های منفی پاسخ به

Coil<sup>۱</sup>  
Tesla<sup>۲</sup>

پیش‌بینی کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمعه‌ای ...

درمان rTMS بود (فرگنی و همکاران، ۲۰۰۶). پاسخ به اولین دوره درمان با rTMS پیش‌بینی کننده پاسخ به درمان برای دوره‌های بعد است (کلی و همکاران، ۲۰۱۶). به غیر از پیش‌بینی کننده‌های پاسخ به درمان، پیش‌بینی کننده‌های پارامترهای درمانی rTMS نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. در بیماران دوقطبی میزان مقاوم بودن به درمان و شدت بیماری پیش‌بینی کننده نیاز بیماران به تعداد جلسات بیشتر بود (کوهن و همکاران، ۲۰۱۰). میانگین هزینه‌های درمان افسردگی از طریق rTMS در انگلیس ۱۴۴۴ یورو و در آمریکا ۱۴۲۲ دلار برای ۱۵ جلسه درمان می‌باشد. این درحالی است که هزینه یک دوره درمان با داروهای ضدافسردگی ۱۱۰ دلار می‌باشد (مک‌لاگین و همکاران، ۲۰۰۷؛ کوزل، جورج و سیمپسون، ۲۰۰۴). با توجه به هزینه‌های درمان rTMS لزوم انتخاب درمان مناسب از اهمیت بیشتری برخوردار است. هدف از این مطالعه شناخت پیش‌بینی کننده‌های بالینی و جمعیت شناختی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی که در پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمعه‌ای نقش تعیین کننده‌ای دارند.

**روش** پژوهش حاضر یک مطالعه طبیعی<sup>۱</sup> گذشته‌نگر<sup>۲</sup> است. در بازه زمانی بین خردادماه ۱۳۹۱ الی دی‌ماه ۱۳۹۳ تعداد ۳۱۰ نفر درمان rTMS را در مرکز علوم اعصاب بالینی آتیه دریافت کردند که از این بین (۲۴۸) ۱۵۶ زن و ۹۰ مرد (بیمار مبتلا به اختلال افسردگی جهت مطالعه انتخاب شدند. تشخیص افسردگی توسط روانپزشک بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR در طی یک مصاحبه بالینی انجام شد. همه بیماران ۱۰ جلسه rTMS را ۳ روز در هفته به مدت یک ماه دریافت کردند. بیماران در خط پایه و بعد از درمان (در روز آخر درمان بعد از اتمام جلسه) ارزیابی شدند. از ۲۴۸ نفر ۱۴۶ نفر مبتلا به افسردگی دوقطبی و ۱۰۲ نفر مبتلا به افسردگی تک‌قطبی بودند. در گروه تحریک با فرکانس پایین ۱۱۰ بیمار مبتلا به افسردگی دوقطبی و ۵۱ بیمار مبتلا به افسردگی تک‌قطبی، در گروه تحریک دوطرفه ۳۴ بیمار مبتلا به افسردگی دوقطبی و ۳۷ بیمار مبتلا به افسردگی تک‌قطبی و در گروه تحریک با فرکانس بالا ۲ بیمار مبتلا به افسردگی دوقطبی و ۱۲ بیمار مبتلا به افسردگی تک‌قطبی حضور داشتند. در مجموع ۴۱ نفر همزمان با rTMS روان‌درمانی دریافت کردند. از گروه تحریک با فرکانس پایین (۳۰ نفر) تحریک دوطرفه (۱۳ نفر) و تحریک با فرکانس بالا (۱ نفر) روان‌درمانی دریافت کردند. در مجموع ۱۵۰ نفر همزمان با rTMS دارو دریافت کردند. بیماران از سه طبقه دارویی بازدارنده بازجذب سروتونین (SSRI)، سه حلقه‌ای (TCA) و تثبیت کننده خلق استفاده می‌کردند. از گروه تحریک با فرکانس پایین (۱۰۰ نفر)، تحریک دوطرفه ۴۳ نفر و تحریک با فرکانس بالا ۷ نفر دارو دریافت کردند. از گروه تحریک با فرکانس پایین ۲۱ نفر، تحریک

<sup>۱</sup> Naturalistic  
<sup>۲</sup> Retrospective

دو طرفه ۸ و تحریک با فرکانس بالا ۱ نفر همزمان روان‌درمانی و دارودرمانی دریافت کردند. اطلاعات جمعیت شناختی شرکت‌کنندگان بر اساس پاسخ به درمان، سن، تحصیلات و نوع افسردگی در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی شرکت‌کنندگان بر اساس نوع افسردگی، پاسخ به درمان، سن و تحصیلات

دوقطبی						
پاسخ به درمان	سن (به سال)	دیپلم و پایین‌تر	کاردانی	کارشناسی	ارشد	دکتری
۱۸ تا ۲۳	۱۱ (۳/۳)	۲ (۲۸/۶)	۰	۰	۰	۱۳ (۲۱/۷)
۲۴ تا ۲۸	۴ (۳/۳)	۵ (۴/۴)	۵ (۱/۴)	۴ (۱۹/۴)	۱ (۵۰/۱)	۰
۲۹ تا ۳۳	۴ (۳/۳)	۰	۰	۹ (۴۲/۹)	۱ (۵۰/۱)	۰
۳۴ تا ۳۸	۲ (۷/۱)	۰	۰	۴ (۱۹/۴)	۰	۰
۳۹ تا ۴۳	۴ (۳/۳)	۰	۰	۳ (۹/۵)	۰	۰
۴۴ تا ۴۸	۳ (۱۰/۷)	۰	۰	۱ (۴/۸)	۰	۱ (۵۰/۱)
۴۹ تا ۶۹	۰	۰	۰	۱ (۴/۸)	۰	۱ (۵۰/۱)
کل	۲۸	۷	۲۱	۲	۲	۲
۱۸ تا ۲۳	۱۱ (۳/۴)	۲ (۲۸/۶)	۲ (۷/۷)	۰	۰	۰
۲۴ تا ۲۸	۳ (۶/۴)	۳ (۴۲/۹)	۷ (۲۶/۹)	۰	۰	۰
۲۹ تا ۳۳	۱۳ (۳۷/۷)	۱ (۱۴/۳)	۵ (۱۹/۲)	۰	۰	۰
۳۴ تا ۳۸	۷ (۱۴/۳)	۱ (۱۴/۳)	۴ (۱۵/۴)	۰	۲ (۱۰۰/۱)	۰
۳۹ تا ۴۳	۵ (۱۰/۶)	۰	۵ (۱۹/۲)	۰	۰	۰
۴۴ تا ۴۸	۳ (۶/۴)	۰	۳ (۱/۵)	۰	۰	۰
۴۹ تا ۶۹	۵ (۱۰/۶)	۰	۰	۰	۰	۰
کل	۴۷	۷	۲۶	۲	۰	۰
تک‌قطبی						
پاسخ به درمان	سن (به سال)	دیپلم و پایین‌تر	کاردانی	کارشناسی	ارشد	دکتری
۱۸ تا ۲۳	۹ (۴۰/۹)	۰	۰	۰	۰	۰
۲۴ تا ۲۸	۱ (۴/۵)	۳ (۶۰/۳)	۳ (۳۱/۶)	۰	۰	۰
۲۹ تا ۳۳	۲ (۹/۱)	۰	۴ (۲۱/۱)	۰	۰	۰
۳۴ تا ۳۸	۳ (۱۳/۶)	۲ (۴۰/۲)	۱ (۵/۳)	۱ (۳۳/۳)	۰	۰
۳۹ تا ۴۳	۰	۰	۴ (۲۱/۱)	۱ (۳۳/۳)	۰	۰
۴۴ تا ۴۸	۰	۰	۲ (۱۰/۵)	۲ (۱۰/۵)	۰	۱ (۱۰۰/۱)
۴۹ تا ۶۹	۷ (۳۱/۸)	۰	۲ (۱۰/۵)	۱ (۳۳/۳)	۰	۰
کل	۲۲	۵	۱۹	۳	۱	۱
۱۸ تا ۲۳	۲ (۸/۳)	۲ (۲۵/۱)	۱ (۷/۷)	۰	۰	۰
۲۴ تا ۲۸	۲ (۸/۳)	۱ (۲۵/۱)	۰	۰	۰	۰
۲۹ تا ۳۳	۵ (۲۰/۸)	۰	۳ (۲۳/۱)	۰	۰	۲ (۵۰/۲)
۳۴ تا ۳۸	۲ (۸/۳)	۱ (۲۵/۱)	۴ (۳۰/۸)	۱ (۳۳/۳)	۰	۰
۳۹ تا ۴۳	۳ (۱۲/۵)	۰	۲ (۱۵/۴)	۰	۰	۰
۴۴ تا ۴۸	۶ (۲۵/۶)	۰	۰	۰	۱	۰
۴۹ تا ۶۹	۴ (۱۶/۷)	۱ (۲۵/۱)	۳ (۲۳/۱)	۱ (۳۳/۳)	۲ (۵۰/۲)	۰
کل	۲۴	۴	۱۳	۳	۴	۲































