



## اثر فلوفنازین دکانونیت هر ۲ هفته و هر ۶ هفته یکبار در درمان اسکیزوفرنیا و اسکیزوافکتیو

دکتر حبیب‌الله خزایی\*، دکتر فیروزبخش حبیبی\*، دکتر نصرت‌الله پورافکاری\*\*

### چکیده

**هدف:** پژوهش حاضر بررسی امکان به کارگیری فواصل طولانی‌تر تزریق آمپول فلوفنازین دکانونیت در درمان نگهدارنده بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و اسکیزوافکتیو برای کاستن از خطرات مصرف آن‌ها به‌رغم حفظ مزایای دارو است. **روش:** ۵۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا یا اسکیزوافکتیو به‌تصادف در دو گروه ۲۵ نفری جای داده شدند و در یک بررسی دو سر کور در گروه نخست با ۲۵ میلی گرم فلوفنازین دکانونیت هر ۶ هفته و در گروه دوم هر ۲ هفته یکبار مورد درمان قرار گرفتند. سپس دو گروه به‌کمک مقیاس‌های CGI، مقیاس کیفیت زندگی، BPRS و مقیاس حرکات غیرارادی مرکز پژوهش روانپزشکی مریلند بررسی شدند. داده‌های پژوهش به کمک آزمون‌های دو و تحلیل واریانس یک‌سویه تحلیل شد. **یافته‌ها:** تفاوت بارزی از نظر میزان عود و بروز نشانه‌های بیماری در دو گروه نشان داده نشد. **نتیجه:** استفاده از تزریقات ۶ هفته‌ای به‌جای دو هفته‌ای میزان همکاری بیماران را در زمینه درمان بالا برده و نیز باعث کاهش چشمگیر عوارض داروهای ضدپسیکوز بدون افزایش عود می‌شود.

**کلید واژه:** اسکیزوفرنی، اسکیزوافکتیو، فلوفنازین دکانونیت، CGI، BPRS، CGF

### مقدمه

است (آلتامور<sup>۱</sup>، موری<sup>۲</sup> و گیراد<sup>۳</sup>، ۱۹۹۰). برخی از عوارض این داروها دردسرزا هستند مانند خشکی دهان، پاره‌ای نیز ناراحت کننده‌اند، مانند آکاتیسیا<sup>۴</sup> و گروهی سبب تغییر شکل و ظاهر فرد می‌شوند، مانند

درمان‌های مرسوم با داروهای ضدپسیکوز، نشانه‌های بیماری و میزان عود را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا کم می‌کنند، ولی عوارض جانبی آن‌ها زیاد

\* روانپزشک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تبریز، تبریز، جاده ائل گلی، مرکز آموزشی و درمانی روانپزشکی رازی (نویسنده مسئول).

\*\* روانپزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، تبریز، جاده ائل گلی، مرکز آموزشی و درمانی روانپزشکی رازی.

1- Altamura  
3- Girad

2- Mauri  
4- akathisia

دیسکیزی دیررس. برخی از عوارض جانبی ترساننده هستند، نظیر دیستونی، درحالی که پاره‌ای می‌توانند خطرناک باشند همچون نشانگان نورولپتیک بدخیم<sup>۱</sup> (آلتامور و همکاران، ۱۹۹۰، بالدسارینی<sup>۲</sup>، کوهن<sup>۳</sup>، تچر<sup>۴</sup>، ۱۹۹۰؛ کارپتر<sup>۵</sup> و هنریخ<sup>۶</sup>، ۱۹۸۳).

گاه عوارض جانبی این داروها برخی از جنبه‌های بیماری اولیه را تقلید می‌کنند، مانند آپاتی و آکینزی و کاهش بروز هیجان‌ات. به‌طور کلی می‌توان گفت، این عوارض نامطلوب دارویی با عملکرد دارو تداخل می‌کنند، کیفیت زندگی بیمار را پایین می‌آورند، پذیرش دارو را کم می‌کنند و میزان اثربخشی درمان را کاهش می‌دهند. داروهای تزریقی طولانی‌اثر با این هدف که پذیرش دارو را از سوی بیمار کم کنند معرفی شده‌اند. این داروها به‌ویژه برای بیمارانی که مصرف خوراکی دارو را فراموش می‌کنند یا در خوردن دارو سهل‌انگاری نشان می‌دهند مناسب‌تراند. اگر چه این داروها برای چنین افرادی مؤثر واقع شده‌اند، در بیمارانی که داروهای ضدپسیکوز را به علت عوارض جانبی نامطلوب کنار می‌گذارند، میزان موفقیت به‌دست‌آمده کم بوده است. بدین منظور تلاش‌هایی برای کاستن میزان عوارض جانبی آن‌ها انجام شده است. در روش کاهش مقدار تجویز دارو در هر نوبت از درمان نگهدارنده، مشکلاتی در زمینه بروز نشانه‌های مربوط به پسیکوز ایجاد شده که بیشتر در زمینه تشدید بیماری بوده است. از سوی دیگر، نتایج برخی بررسی‌ها (برای نمونه در مورد نشانه‌های منفی، حرکات دیس‌کیتیک، عملکرد اجتماعی، رضایت بیمار و خانواده) به نفع استفاده از راهبردهای کاهش مقدار دارو بوده است (آلتامور و همکاران، ۱۹۹۰؛ کارپتر، هنریخ و هنلین<sup>۷</sup>، ۱۹۸۷).

یافته‌های این بررسی‌ها قرار گرفتن درمانگر در مقابل منافع و خطرات این داروها در هر بیمار است. در بررسی‌های کاهش مقدار داروی مصرفی، دارو ۲۵-۱۰٪ پایین‌تر از مقادیر استاندارد، مورد استفاده قرار می‌گیرد و رژیم هر دو هفته یک‌بار تزریق داخل عضلانی ادامه

می‌یابد (چانگ<sup>۸</sup>، ۱۹۸۵؛ سادوک و کاپلان<sup>۹</sup>، ۱۹۹۸؛ سادوک و سادوک، ۲۰۰۰).

یک راهبرد جایگزین عبارت است از افزایش فواصل زمانی بین تجویز مقادیر استاندارد دارو. در بررسی‌های محدود گذشته گزارش شده بود که بسیاری از بیماران برای نگهداری در حالت بهبودی<sup>۱۱</sup> به تزریقات ۲ هفته‌ای نیاز ندارند.

در بررسی‌های دوسرکور مربوط به قطع دارو، بیشتر بیمارانی که به‌طور تصادفی انتخاب شده بودند تنها دارونما دریافت کرده بودند. این بیماران ۶ هفته پس از آخرین تزریق از لحاظ بالینی در وضعیت پایداری باقی ماندند. پس از آخرین تزریق تا ۶ ماه سطوح فلوفنازین در خون بیماران قابل کشف بود و دست کم تا ۴ ماه گیرنده‌های D<sub>2</sub> به‌طور چشمگیری اشغال شده بودند (آلتامور و همکاران، ۱۹۹۰).

راهبرد افزایش فاصله بین تزریقات می‌تواند هم برای بیمار و هم برای پزشک سودمند باشد و میزان مراعات درمان توسط بیمار را افزایش دهد. این کار می‌تواند میزان اضافه کلی دریافت دارو و در نتیجه انباشتگی دارو را کم کند و در نتیجه میزان اثرات ناخواسته مانند دیسکیزی دیررس را کاهش دهد. برای بررسی این موضوع، در یک پژوهش دوسرکور درمان با فلوفنازین دکانونیت تزریقی استاندارد (۲۵ mg هر ۲ هفته) را با تزریقات ۶ هفته‌ای مقایسه کردند (کارپتر، بوچانان<sup>۱۲</sup> و کیرک‌پاتریک<sup>۱۳</sup>، ۱۹۹۹؛ چانگ، ۱۹۸۵؛ هرزین‌گلایزر<sup>۱۴</sup>، ۱۹۷۸؛ گلدر<sup>۱۵</sup>، گاث<sup>۱۶</sup>، ۱۹۹۶).

## روش

این بررسی از نوع بررسی‌های آزمایشی با

- |                                   |                 |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1- neuroleptic malignant syndrome | 3- Cohen        |
| 2- Baldessarini                   | 5- Carpenter    |
| 4- Teicher                        | 7- Hanlin       |
| 6- Heinrichs                      | 9- Sadock       |
| 8- Chang                          | 11- remission   |
| 10- Kaplan                        | 13- Kirkpatrick |
| 12- Buchanan                      | 15- Gelder      |
| 14- Herzin Glazer                 |                 |
| 16- Gath                          |                 |

اگر بیمار در طی بررسی دارای میزازهایی تشدید بیماری می‌شد، فلوفنازین خوراکی به رژیم درمانی بیمار افزوده می‌شد (به صورت آشکار) تا بیمار دوباره وارد وضعیت تثبیت شده گردد.

ابزار پژوهش عبارت از CGI؛ مقیاس سطح عملکرد کلی CGI<sup>۱</sup> مقیاس درجه‌بندی کوتاه روانپزشکی BPRS و مقیاس حرکات غیرارادی مرکز پژوهش روانپزشکی مریلند بود که طبق جدول زمانی به کار برده شد. همه این ابزارها در آغاز بررسی اجرا شدند. BPRS و CGI دست کم ماهی یکبار در طول بررسی انجام شد. مقایسه کیفیت زندگی، مقیاس سطح عملکرد کلی و مقیاس حرکات غیرارادی مرکز پژوهش روانپزشکی مریلند نیز در آغاز، میانه و پایان بررسی اجرا شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری خسی دو و تحلیل واریانس یک سویه (ANOVA) استفاده شد.

#### یافته‌ها

از ۵۰ بیمار مورد بررسی ۴۴ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا و ۶ بیمار مبتلا به اختلال اسکیزوافکتیو بودند. بین گروه‌های یک و دو هیچ تفاوت بارزی از نظر متغیرهای جمعیت شناختی یا بالینی وجود نداشت. میانگین مدت بیماری دو گروه نزدیک به ۱۳ سال بود (انحراف معیار ۶/۶).

۴۱ بیمار دوره بررسی یک‌ساله را تکمیل کردند و ۹ نفر زودتر از یک‌سال به علل مختلف از بررسی خارج شدند. همه بیمارانی که از بررسی خارج شدند، با مراقبت‌های بالینی معمول درمان را ادامه دادند. از ۹ نفر بیمار خارج شده از بررسی ۵ نفر مربوط به گروه دو و ۴ نفر مربوط به گروه یک بودند.

آزمون‌های آماری میان دو گروه تفاوتی از نظر BPRS در ۱۳ بار ارزیابی طی ۵۴ هفته نشان نداد.

به کارگیری گروه گواه به صورت دوسرکور انجام شده است. از میان بیماران بستری در مرکز آموزشی و درمانی روانپزشکی رازی تبریز ۵۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا یا اختلال اسکیزوافکتیو برپایه معیارهای چهارمین تجدیدنظر راهنمای تشخیصی و درمانی اختلالات روانی DSM-IV<sup>۱</sup> با مراجعه به پرونده‌های ایشان انتخاب شدند. برخی نیز برپایه معاینه‌های مستقیم و اطلاعات خانواده و سوابق ثبت شده، تشخیص‌گذاری شدند. بیماران دارای سابقه ضربه شدید به ناحیه سر، مبتلا به سوءمصرف مواد، عقب‌مانده‌های ذهنی و بیماران مبتلا به بیماری طبی که می‌توانستند در ارزیابی یا درمان اسکیزوفرنیا تداخل ایجاد کنند، از بررسی کنار گذاشته شدند.

همه کارهای مربوط به ارزیابی و درمان هر بیمار به تفکیک توسط هر یک از پژوهشگران انجام شد. معاینه هر بیمار به صورت زمان بندی شده، هفتگی یا دو هفتگی بود و در موارد لازم معاینه‌های اضافی نیز انجام می‌شد. همه بیماران مورد بررسی، مراحل حاد بیماری را گذرانده و در مرحله ثابت یا نگهدارنده بودند. همه آن‌ها در شروع مرحله تثبیت درمان ۲۵ میلی گرم فلوفنازین هر ۲ هفته یکبار گرفته بودند و کمترین مدت برای مرحله تثبیت ۶ هفته بود. تثبیت از نظر بالینی بدین صورت تعریف شد که سه بار متوالی نمره‌های اثرکلی بالینی CGI<sup>۲</sup> بیمار مشابه باشد. پس از انتخاب افراد دارای معیارهای پژوهش بیماران به‌طور تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری جای داده شدند.

به همه بیماران گروه یک، دو هفته یکبار و به گروه دوم هر ۶ هفته یکبار فلوفنازین دکانویت تزریقی می‌شد و در ضمن دو بار هم دارونما داده می‌شد. طی ۵۴ هفته بررسی حاضر، گروه یک ۲۷ بار فلوفنازین دکانویت گرفت و گروه دو ۹ بار. وضعیت بالینی بیماران در هر معاینه ارزیابی می‌شد و برای تشخیص تشدید بیماری از مقیاس درجه بندی کوتاه روانپزشکی BPRS<sup>۳</sup> و ارزیابی بالینی کلی استفاده شد.

- 1- Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV)
- 2- Clinical Global Impression (CGI)
- 3- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
- 4- Clinical Global Functioning (CGF)

هم‌چنین بین دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر GAF که در آغاز بررسی و ماه ششم و آخر بررسی ارزیابی شده بود، دیده نشد. دو گروه از نظر CGI ارزیابی شدند و در ۱۳ نوبت ارزیابی در مدت بررسی دو گروه تفاوت معنی‌داری در این زمینه باهم نداشتند. هم‌چنین در ارزیابی اختلال حرکتی به کمک مقیاس حرکات غیرارادی مرکز پژوهش روانپزشکی مریلند در سه نوبت (آغاز؛ نیمه و پایان بررسی) علی‌رغم این‌که عوارض حرکتی در گروه دو در ارزیابی میانی پژوهش، اندکی کمتر از گروه یک بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. ولی در مقایسه اختلال حرکتی موجود در دو گروه در ماه دوازدهم تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت، (میزان اختلال حرکتی در گروه دو پائین‌تر از گروه یک بود ( $p < 0.01$ )).

#### بحث

در چند پژوهش پیشین (جانگ، ۱۹۸۵؛ کسل<sup>۱</sup>، ۱۹۷۷؛ لئونگ<sup>۲</sup>، ونگ<sup>۳</sup>، تی<sup>۴</sup> و گیل<sup>۵</sup>، ۱۹۸۹؛ مک‌کردی<sup>۶</sup>، مک‌کی<sup>۷</sup>، موریسون<sup>۸</sup> و کید<sup>۹</sup>، ۱۹۹۹) برای کاستن از میزان دریافت دارو، روش کاهش مقدار مصرف در هر نوبت تزریق به کار برده شده است، که در اغلب موارد کاهش دریافت کلی دارو با افزایش نشانه‌ها همراه بوده است. در یک بررسی مشابه بررسی حاضر، روش افزایش فواصل تزریق به کار برده شده بود که نتایج نشان دهنده کاهش بارز میزان مواجهه کلی بیماران با داروی ضدپسیکوز و باعث افزایش همکاری بیماران در زمینه درمان بود. هم‌چنین در بررسی پیش‌گفته، تفاوتی از نظر میزان عود و بروز نشانه‌های بیماری وجود نداشت.

نتایج مقیاس‌های CGI و BPRS تفاوتی در دو گروه از نظر تشدید بیماری، میزان عود و نیاز به بستری شدن نشان ندادند. در گروه دو، کاهش بارزی در مقدار تجمع دارو<sup>۱۰</sup> به وجود آمد. تفاوت‌های دو رژیم درمانی ممکن است در مدتی فراتر از یک‌سال آشکار شوند. زمان لازم برای رسیدن سطوح فلوپنازین دکانونیت به

تبادل جدید پس از کاهش مقدار مصرف طولانی است و چه بسا سبب تداخل در بروز اختلاف بین دو دسته شود. این بررسی نشان داد بیمارانی که هر شش هفته یک‌بار دارو می‌گیرند از نظر عوارض جانبی و کیفیت زندگی در مقایسه با گروه دو هفته‌ای وضع بهتری داشتند. تعداد کم بیماران مورد بررسی هم یک عامل محدودکننده بود. به نظر می‌رسد، بهتر است بررسی‌های بعدی با شمار بیشتری از بیماران انجام شود تا برای نتیجه‌گیری وجود تفاوت میان دو گروه در همه زمینه‌ها توان تعمیم بیشتری داشته باشد. در این بررسی بیمارانی که فلوپنازین دکانونیت هر شش هفته گرفتند ۶۰٪ در مقدار مصرف تجمعی دارو کاهش داشتند (در مجموع مقدار داروی مصرفی خوراکی و تزریقی) بدون آن‌که از نظر تشدید یا عود نشانه‌های تفاوتی موجود باشد.

به‌طور کلی می‌توان گفت، با توجه به عدم دسترسی پزشکان کشورمان به انواع طولانی اثر داروهای SDA، در سال‌های آینده نیز، آنان ناگزیر به استفاده از فرم تزریقی فلوپنازین طولانی‌اثر و دیرجذب در بسیاری از بیماران می‌باشند. از این‌رو، انجام بررسی‌هایی از این دست می‌تواند کمک بزرگی به بیماران در جهت کاستن از عوارض جانبی دارویی و کاهش بارز در مقدار تجمع دارو در این بیماران کند. افزون بر این، با افزایش فاصله تزریق‌ها از دو هفته به شش هفته صرفه‌جویی چشمگیری نیز در زمینه اقتصادی انجام خواهد شد.

#### منابع

Altamura, A. C., Mauri, M. C., & Girard, T. (1990). Clinical and toxicological profile of fluphenazine decanoate in chronic schizophrenia. *International*

- |          |                              |
|----------|------------------------------|
| 1- Kell  | 2- Leong                     |
| 3- Wong  | 4- Tay                       |
| 5- Gill  | 6- McCreadie                 |
| 7- Macki | 8- Morrison                  |
| 9- Kidd  | 10- cumulative antipsychotic |

- Baldessarini, R.J., Cohen, B.M., & Teicher, M. (1990). *Pharmacologic treatment in schizophrenia treatment of acute psychotic episodes*. New York: American Psychiatric Press. (P.P.61-118).
- Carpenter, W. T., Buchanan, R. W., & Kirkpatrick, B. (1999). Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injection every 2 weeks versus every 6 weeks. *American Journal of Psychiatry*, 156, 412 – 418.
- Carpenter, W.T., & Heinrichs, D. W. (1983). Time limited targeted pharmacotherapy of schizophrenia: *American Journal of Psychiatry*, 9, 533-542.
- Carpenter, W.T., Heinrichs, D. W., & Hanlin, T.E. (1987). A comparative trial of pharmacologic strategies in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 144, 1466-1470.
- Chang, S. (1985). Plasma levels of fluphenazine during fluphenazine decanoate treatment in schizophrenia. *International Journal of Clinical Pharmacology*, 87, 55-58.
- Gelder, M., & Gath, D. (1996). *Oxford textbook of psychiatry*. (3<sup>rd</sup> ed.). Oxford: Oxford University Press. (p.p.246-270).
- Herzmi Glazer, W.H., (1978). Fluphenazine decanoate vs oral antipsychotics: a comparison of their effectiveness in the treatment of schizophrenia as measured by a reduction in hospital readmissions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 39, 26-34.
- Kaplan, H.I., & Sadock, B.J. (1998). *Synopsis of psychiatry and behavioral sciences/clinical psychiatry*, Baltimore: Williams & Wilkins, (p.p.455-498).
- Kell, H.B. (1977). Clinical and social comparison of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate in the community maintenance therapy of schizophrenia. *International Pharmacopsychiatry*, 12, 59-69.
- Leong, O.k., Wong, K.E., Tay, W.K., & Gill, R.C. (1989). A comparative study of pipothiazine palmitate and fluphenazine decanoate in the maintenance of remission of schizophrenia. *Singapore Medical Journal*, 50, 436-40.
- McCreadie, R., Mackie, M., Morrison, D., & Kidd, J. (1999). Once weekly pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 280-286.
- Sadock, B.J., & Sadock, V.A. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry*, (7<sup>th</sup> ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.