تأثیر بروموکریپتین،فلاکستین ونورتریپتیلین در کاهش علائم منفی اسکیزوفرنیا

چکیده:

مقدمه: علائم منفی در اسکیزوفرنیا یکی از عوامل مهم بازدارنده در فرایندهای مرتبط با توانبخشی این دسته از بیماران محسوب میکردد. داروهای کمکی و آموزش مهارتهای اجتماعی می توانند جهت تقلیل شدت این دسته از علائم بکار رود. در این پژوهش نقش بروموکریپتین، فلاکستین و نورتریپتیلین را در کاهش علائم منفی مورد بررسی قرار می دهیم. در این بین نقش نورتریپتیلین برای اولین بار است که مورد مطالعه اینچنینی قرار می گیرد

مواد و روش تحقیق:

یکصد بیمار اسکیزوفرنیک بستری در مرکز روانپزشکی رازی بطور تصادفی انتخاب و پس از تقسیم به چهار گروه مساوی در یک آزمون دوسو کور و کنترل شده بترتیب تحت درمان با بروموکریپتین ۲/۵ میلی گرم، فلاکستین ۲۰ میلی گرم، نورتریپتیلین ۲۵ میلی گرم و بالاخره پلاسبو، به اضافه رژیم درمانی جاری شان (شامل آنتی سایکوتیک های تیپیکال) قرار گرفتند.

پس از سه هفته دوز داروها به دو برابر افزایش یافت و این روند به مدت سه هفته دیگر ادامه یافت و سپس داروها قطع گردید. وجود و شدت علائم منفی در ابتدا و قبل از آغاز درمان و سپس در انتهای هفته سوم و بالاخره در انتهای هفته ششم با استفاده از مقیاس SANS کنترل و ثبت گردید. در طی این مدت (٦ هفته) یک بیمار از گروه فلاکستین بدلیل عدم تمایل و بیمار دیگری از گروه پلاسبو بدلیل فوت در اثر بیماری جسمانی از مطالعه حذف شدند. صرف نظر از این دو مورد هیچگونه عارضه جانبی خاصی که موجب

www.SID.ir

Archive of SID

ناراحتی بیماران با قطع دارو گردد، مشاهده نشد. پس از استخراج اطلاعات بدست آمده و با استفاده از روش محاسبات آماری Z و chi-square (X^2-test) ارتباط بین متغیرها سنجیده گردید.

یافته ها:

علائم منفی در چهار گروه فوق الذکر تحت تأثیر پلاسبو، بروموکریپتین، فلاکستین، و نوروتریپتیلین بترتیب در ۳۷/۵ ٪ ، ٤٤ ٪ ، ٦٢/٥ ٪ و ۸۰ ٪ از بیماران دچار تقلیل گردید. این کاهش در اکثریت قریب به اتفاق موارد محدود به ۲۰ ٪ از سطح پایه باقی ماند. فقط نورتریپتیلین در سه مورد و بروموکریپتین در یک مورد به میزان ٤۰ ٪ علائم منفی را کاهش دادند. از حیث شدت علائم پاسخ دهنده به درمان تفاوتی میان انواع شدید و غیرشدید مشاهده نگردید. همچنین تقلیل مورد بحث علائم منفی بطور غیر وابسته به یکدیگر و بصورت متفرق صورت گرفته بود.

بحث ونتیجه گیری:

هر سه داروی بروموکریپتین، فلاکستین و نورتریپتیلین موجب تقلیل علائم منفی بیماران اسکیزوفرنیک گردیدند. از این بین در مقایسه با پلاسبو، نورتریپتیلین مؤثرترین ($P<0/005$) و بروموکریپتین ضعیف ترین ($P<0/75$) بوده و فلاکستین نیز در حد واسط بین این دو قرارداشت ($P<0/1$). اگرچه بین نورتریپتیلین و فلاکستین تفاوت معنی داری ملاحظه نشد ($P<0/25$) اما نورتریپتیلین بطور مشخص مؤثرتر از بروموکریپتین ($P<0/01$) بود. این امر در مورد مقایسه فلاکستین با بروموکریپتین صادق نبود ($P<0/25$).

واژکان کلیدي:اسکیزوفرنیا\علایم منفی\بروموکریپتین\فلاکستین\نورتریپتیلین

دکتر سعید شجاع شفتی
استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

مقدمه:

وجود علائم منفی[1] در مبتلایان به بیماری وخیم اسکیزوفرنیا خود از جمله عوامل مهمی است که بر وخامت اوضاع اینگونه از بیماران می افزاید زیرا نه تنها از طریق کاهش ارتباطات بین فردی مانع برقراری تماس صحیح و مطلوب بین تیم توانبخشی و بیمار می گردد بلکه مبتلایان به این اختلال را نیز از بکارگیری همان قابلیت های بالقوه موجودشان نیز بازمی گردد.

کاهش واکنشهای هیجانی گذرا نسبت به افکار یا وقایع[2]، کاهش کل نوسانات احساسی ـ هیجانی یا بی تفاوتی[3]، فقر کلام[4]، کاهش علائق و لذت از جنبه های گوناگون زندگی[5]، کاهش قدرت اراده و تصمیم گیری[6] و بالاخره انزوا و دوری از اجتماع[7] ساختار اصلی این دسته از علائم را تشکیل می دهند. (۳ و ٤)

1- Negative symptoms
2- Restricted up to flat affect
3- Apathy
4- Alogia
5- Anhedonia

6- Avolition
7- Asociality

www.SID.ir

Archive of SID

وجود این علائم به صورت اولیه موجب بروز عجز و ناتوانی از سوی بیمار در برقراری رابطه صحیح با کاردرمانگران، مددکاران، روانشناسان، پرستاران، مربیان حرفه و فن در حوزه توانبخشی حرفه ای[8] و بالاخره تمامی کسانی می شود که می کوشند تا از طریق ارتقاء مهارتها و سلامت این دسته از بیماران بر قابلیت پذیرش آنان از سوی اجتماع و حرکتشان به سوی زندگی مستقل یا نیمه مستقل بیافزایند. (۵)
صرف نظر از کفایت احتمالی تمامی روشهای روانی ـ اجتماعی[9] موجود و مطرح در حوزه توانبخشی(٦)، روشهای فارماکوتراپیوتیک فعلی نیز هم در راستای تقلیل علائم مثبت و هم در جهت کاهش با علائم منفی و بالنتیجه آموزش پذیری بیشتر و بهتر بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و نهایتاً تقلیل آسیب پذیری بیولوژیک آنان از اهمیت بسیار مهمی برخوردارند.مطالعات انجام شده بتوسط ولف و کینگ و کاتلاز در خصوص بروموکریپتین و نیز تحقیقات صورت گرفته از سوی سیلور و لیندن مایر در باب فلاکستین وبالاخره سایر بررسی های انجام گرفته بتوسط دیگر محققین همچون یاماگامی و سیریس در مورد انواع هتروسیکلیکها که تمامی آنان نیز در خلال دو دهه اخیر صورت گرفته بر اهمیت مطلب دلالت دارد. (۷و۸و۹) پژوهش فعلی نیز با تکیه بر فراوانی زیاد علائم منفی در بیماران و برحسب پژوهش های قبلی انجام شده در مرکز رازی(۱۲و۱) و نیز با هدف بررسی تأثیر سه داروی مطرح در باب مقابله با علائم منفی صورت پذیرفته است: یعنی بروموکریپتین[10] که جزء آگونیست های گیرنده های دوپامینی محسوب می گردد و کاربرد اصلی آن در درمان هیپرپرولاکتینمی است ; فلاکستین[1], که از بازدارندگان جذب مجدد سروتونین است ; و بالاخره نورتریپتیلین[2], که از داروهای تری سیکلیک بوده و به انضمام فلاکستین در درمان افسردگی ایفای نقش می نمایند.

مواد و روش تحقیق:

در راستای بررسی اثر داروهای مختلف و در دسترس که از قابلیت تقلیل شدت علائم منفی در نزد بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا برخوردار باشند و مقایسه میزان تأثیرشان با یکدیگر در تابستان سال هشتاد و دو پژوهشی بصورت دوسوکور(Double- Blind) و کنترل شده(controlled clinical trial) و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی در مرکز روانپزشکی رازی صورت گرفت. در این تحقیق از مابین ۱۵۰ بیمار بستری در بلوک شش (بخش نگهداری) بترتیب برحسب شماره پرونده (ازشماره ۱ تا ۱۵۰) بتعداد یکصد نفر بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا انتخاب گردیدند. آن دسته از بیمارانی که برحسب مصاحبه های تشخیصی انجام گرفته بتوسط روانپزشک معالج وتیم پزوهش برایشان تشخیص افسردگی (به هر میزان)، عقب ماندگی ذهنی(با استفاده تستهای

8- Vocational Rehabilitation
9- Psychosocial
10- Bromocriptine
1- Fluoxetine
2- Nortriptyline

www.SID.ir

Archive of SID

هوش نظیر ریون و وکسلر)، اسکیزوآفکتیو، دوقطبی، بیماریهای نورولوژیک مثل صرع داده شده بود و یا اینکه بجای آنتی سایکوتیک های استاندارد از انواع آتیپیکال (مثل کلوزاپین یا ریسپریدون) دریافت می داشتند، و یا دارای بیماریهای جسمی (طبی) مخاطره آمیز (مثل ایسکمی یا نارسایی قلبی) بودند و یا جزء بیماران تحریکاتی و غیرقابل کنترل طبقه بندی می شدند و بالاخره بیمارانی که به هر دلیلی غیر از دلایل فوق الذکر از ضد افسردگی ها یا لیتیوم استفاده بعمل می آوردند و یا اساساً هیچگونه دارویی مصرف نمی نمودند (استراحت دارویی)، و همچنین بیمارانی که دچار عوارض بارز اکستراپیرامیدال (پارکینسونیسم) بودند و یا اصلاً کر و لال محسوب می شدند از مطالعه حاضر مستثنی گردیدند(تابلوی ۱). سپس یکصد بیماری که با رعایت شرایط فوق باقیمانده و بترتیب شماره پرونده انتخاب شدند بطور تصادفی به چهار گروه بیست و پنج نفره تقسیم گردیدند. دسته اول تحت درمان با بروموکریپتین، دسته

Inclusion Criteria	Exculsion Criteria
۱ ـ اسکیزوفرنیا	۱ ـ افسردگی (از هر نوع)
	۲ ـ اسکیزوآفکتیو (از هر نوع)
	۳ ـ عقب ماندگی ذهنی
	٤ ـ بیماریهای دوقطبی
	٥ ـ بیماریهای نورولوژیک
	٦ ـ مصرف آنتی سایکوتیک های آتیپیکال
	۷ ـ مصرف ضدافسردگی ها یا لیتیوم به هر علت
	۸ ـ بیماریهای طبی حاد یا خطرناک
	۹ ـ بیماران تحریکاتی یا غیرقابل کنترل
	۱۰ ـ ابتلاء کمتر از یکسال
	۱۱ ـ بیماران بستری بدون مصرف دارو
	۱۲ ـ بیماران دچار عوارض اکستراپیرامیدال (پارکینسونیسم)
	۱۳ ـ بیماران کر و لال

تابلوی ۱ ـ معیارهای شمول و یا مستثنی ساختن بیماران

دوم تحت درمان با فلاکستین، دسته سوم تحت درمان با نوروتریپتیلین و بالاخره دسته چهارم تحت درمان با پلاسبو (گروه کنترل) قرار گرفتند.

ارزیابی علائم منفی در این چهار دسته با استفاده از مقیاس SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms) صورت پذیرفت.(۸و۹) در ابتدا پس از اخذ رضایت از کلیه بیماران و بعنوان یک سنجش اولیه و پایه برای تمامی یکصد بیمار شرکت کننده در تحقیق فعلی و قبل از آغاز

www.SID.ir

Archive of SID

درمانهای کمکی فوق، پرسشنامه SANS پر شده و تعداد و شدت علائم منفی برحسب اطلاعات بدست آمده از مصاحبه با خود بیمار و اطرافیانش (در صورت وجود)، و ارزیابی روانشناسان و پرسنل بخش از بیمار و گزارشات ثبت شده در پرونده هر بیمار به تفکیک و بالاخره نظریات سایر بیماران و هم اتاقی ها، مشخص گردید. پنج دسته اصلی علائم منفی، یعنی تقلیل هیجانات، فقر کلام، بی ارادگی، و بی تفاوتی، انزوا و عدم لذت از مواهب، و تقلیل توجه، در قالب بیست و چهار جزء تقسیم و از شماره ۱ تا ۵ برحسب افزایش شدت علائم، نمره گذاری می گردیدند. از شماره ۱ تا ۳ جزء علائم خفیف تا متوسط و از شماره ٤ تا ۵ نیز جزء علائم برجسته تا شدید در نظر گرفته می شوند. تمامی بیماران مرد بودند. نخست درمانهای کمکی با دوز ۲/۵ میلی گرم بروموکریپتین، ۲۰ میلی گرم فلاکستین، ۲۵ میلی گرم نورتریپتیلین، و یک قرص پلاسبو به ترتیب برای گروه ۱ تا ٤ به رژیم دارویی جاری بیماران اضافه گردید. پس از سه هفته مجدداً پرسشنامه SANS برای هر بیمار به تفکیک مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت و تغییرات پیش آمده در این مدت در آن ثبت گردید. در خاتمه سه هفته نخست آغاز طرح دوز داروها به دو برابر افزایش یافت و در انتهای هفته ششم آغاز پژوهش یا به عبارت دیگر سه هفته پس از آغاز دوزهای ۵ میلی گرم برای بروموکریپتین، ٤۰ میلی گرم برای فلاکستین، ۵۰ میلی گرم برای نورتریپتیلین و دو قرص پلاسبو برای سومین و آخرین مرتبه مقیاس SANS مورد ارزیابی نهایی قرار گرفته و تغییرات پیش آمده در بیماران در مقایسه با ابتدا و هفته سوم پژوهش ثبت شد. در خاتمه هفته ششم داروهای کمکی قطع گردید. در طول مدت پژوهش انجام شده یک بیمار از گروه تحت درمان با فلاکستین بدلیل امتناع از ادامه شرکت در طرح و یک بیمار نیز از گروه کنترل (پلاسبو) بدلیل فوت ناشی از سکته قلبی از کل نمونه پژوهش حذف گردیدند. به استثناء این دو مورد هیچ بیماری بخاطر بروز عوارض دچار مشکل نگردید، و از طرح حذف نشد.کلیه بیماران بطور هفتگی بتوسط یک روانپزشک معاینه و از نقطه نظر عوارض دارویی کنترل میگردیدند.

یافته ها:

طیف سنی بیماران در حد فاصل ۲۳ تا ٦۵(میانگین=٤۰،٤۰) سال قرار داشته و از مدت ابتلایشان به بیماری اسکیزوفرنیا و بستری مستمرشان در مرکز رازی ۳ الی ۲۸(میانگین=۱۷،۸۳)سال میگذشت.تمامی آنان مبتلا به اسکیزوفرنیای پارانویید بوده و میزان آنتی سایکوتیک های استاندارد مورد مصرفشان معادل ۳۰۰-۸۰۰ (میانگین =۵۵۰)میلیگرم کلرپرومازین بوده است. حسب اطلاعات استخراج شده از این پژوهش ٤٤ ٪ بیماران گروه اول (بروموکریپتین)، ٦۲/۵ ٪ بیماران گروه دوم (فلاکستین) و ۸۰ ٪ بیماران گروه سوم (نورتریپتیلین) و ۳۷/۵ ٪ بیماران گروه کنترل (پلاسبو) بنحوی تحت تأثیر درمانهای کمکی فوق الذکر قرار گرفتند (جدول ۱). این تأثیر عمدتا" بصورت تقلیل حدود بیست درصد (۲۰ ٪)از شدت علائم (اعم از یک تا پنج علامت از مجموع پنج علامت منفی) در مقایسه

www.SID.ir

Archive of SID

با سطح پایه (Baseline) در اولین یا دومین دوز دارو بوقوع پیوسته است.همچنین این کاهش علائم نظیر دیگر پژوهش های صورت گرفته (۱۲و۲) بطور غیرپیوسته با یکدیگر و به تفکیک صورت گرفته بود.

در بین این سه دارو، تنها نورتریپتیلین از قابلیت تقلیل علائم به میزان حداکثر چهل درصد(٤٠ ٪) در سه بیمار و بروموکریپتین نیز نیز از چنین قابلیتی در فقط یک بیمار برخوردار بودند. مورد مشـــابهی درخصـوص فلاکستیـــن و پلاسبو مشاهده نگردید. همچنین از حیث تقسیم بیـماران به دو دسته با علائـم منفی متوسط (۱ تا ۳) و شدید (٤ تا ٥) کلاً تفاوتی در رابطه با تأثیر داروها مشاهده نگردید.اطلاعات مربوط به شدت علایم منفي و نحوه یاسخ آنان به درمان در جدول شماره۲ درج گردیده است.

علائم منفی / دارو	تعداد بیماران فایده گرفته از درمان به تفکیک علائم											
	کند ی هیجانات و عواطف		فقر کلام		بی ارادکی و بی تفاوتی		عدم لدت و انروا		عدم توجه		تعداد بیماران فایده گرفته از درمان در کل هر گروه	
	نفر	درصد	نفر	درصد	نفر	درصد	نفر	درصد	نفر	درصد	نفر	درصد
بروموکریپتین	۳	٪۱۲	٥	٪۲۰	۳	٪۱۲	۳	٪۱۲	٦	٪۲٤	۱۱ ۲٥	٪٤٤
فلاکستین	٤	٪۱٦/٦	٤	٪۱٦/٦	۷	٪۲۹/۱	۲	٪۸/۳	۱۰	٪٤۱/٦	۱٥ ۲٤	٪٦۲/٥
نورتریپتیلین	٦	٪۲٤	۹	٪۳٦	۸	٪۳۲	۹	٪۳٦	۱۰	٪٤۰	۲۰ ۲٥	٪۸۰
پلاسبو	۲	٪۸/۳	٦	٪۲٥	۱	٪ ٤/۱	٤	٪۱٦/٦	٦	٪۲٥	۹ ۲٤	٪۳۷/٥
جمع	۱٥	۱٥/۳۰ ٪	۲٤	۲٤/٤۸ ٪	۱۹	۱۹/۳۸ ٪	۱۸	۱۸/۳٦ ٪	۳۲	۳۲/٦٥ ٪	٥٥ ۹۸	٪٥٦/۱۲

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱ ـ تعداد بیمارانی که تحت تأثیر داروی کمکی از شدت علائم منفی شان کاسته شده است، به تفکیک و در کل.

جهت بررسی روابط بین متغیرهای موجود از فرمول محاسبات آماری Z بترتیب زیر استفاده بعمل آمد:

$$Z = \frac{\frac{x_1}{n_1} - \frac{x_2}{n_2}}{\sqrt{P(1-P)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad , \qquad P = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2} \quad , \qquad \alpha = 0/05$$

$$|Z| > z_{1-\frac{\alpha}{2}} = (0/975) = 1/96$$

و تفاوت بین یافته ها نیز با استفاده از محاسبات Chi-Square (X^2 – Test) کنترل گردید.

www.SID.ir

Archive of SID

متغیرهای فرعی داروها	شدت اولیه علائم تخفیف یافته				پاسخ برحسب دوزاژ دارو						مقدار کاهش علائم منفی			
	علائم منفی خفیف تا متوسط		علائم منفی شدید		پاسخ به دوز اول دارو		پاسخ به دوز دوم دارو		پاسخ خطی به دوز اول و دوم دارو		کاهش ۲۰ ٪ از سطح پایه علائم		کاهش ٤٠ ٪ از سطح پایه علائم	
	تعداد	درصد	تعداد	در صد	تعداد	در صد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	در صد	تعداد	در صد
بروموکریپتین	۱۰	٪۵۰	۱۰	۵۰ ٪	۱۲	٪٦۰	۷	٪۳۵	۱	٪۵	۱۹	۹۵ ٪	۱	٪۵
فلاکستین	۱۱	٤۰/۷٤ ٪	۱٦	/۲۵ ۵۹ ٪	۲۰	/۰۷ ٪۷٤	۷	/۹۲ ٪۲۵	۰	٪۰	۲۷	۱۰ ٪۰	۰	٪۰
نورتریپتیلین	۲۲	۵۲/۳۸ ٪	۲۰	/٦۱ ٤۷ ٪	۲۹	/۰٤ ٪٦۹	۱۰	۲۳/۸ ٪	۳	۷/۱٤ ٪	۳۹	/۸۵ ۹۲ ٪	۳	۱٤ ۷/ ٪
پلاسبو	۸	٤۲/۱۰ ٪	۱۱	/۸۹ ۵۷ ٪	۱۳	/٤۲ ٪٦۸	٦	/۵۷ ٪۳۱	۰	٪۰	۱۹	۱۰ ٪۰	۰	٪۰
جمع	۵۱	٪٤۷/۲	۵۷	/۷ ۵۲ ٪	۷٤	/۵ ٪٦۸	۳۰	۲۷/۷ ٪	٤	٪۳/۷	۱۰ ٤	/۲۹ ۹٦ ٪	٤	/۷ ٪۳

جدول ۲ ـ تعداد بیماران پاسخ دهنده به درمانهای کمکی برحسب شدت اولیه علائم، میزان دوز دارو، و مقدار کاهش علائم منفی

از نقطه نظر مقایسه این سه دارو با پلاسبو، هر سه آنان از تأثیری گسترده تر بر بیماران برخوردار بودند ولی این افزایش اثر در خصوص نورتریپتیلین بسیار مشخص و معنی دار (P<0/005) و در مورد فلاکستین (P<0/1) و بروموکریپتین (P<0/75) ضعیفتر بود. نورتریپتیلین بطور معنی داری از بروموکریپتین نیز مؤثرتر می نماید (P<0/01) ولی این فاصله با فلاکستین چندان زیاد نبود (P<0/25). بین فلاکستین و بروموکریپتین نیز تفاوت معنی داری وجود نداشت (P<0/25).

در مقایسه بین پاسخ علائم منفی به دوز بالاتر یا پایین تر داروها تقریباً در اکثر موارد این واکنش مثبت در همان اولین مرحله تجویز داروها مشاهده گردید و کلاً صرف نظر از گروه پلاسبو در ٦۸/۵۳ ٪ از

www.SID.ir

Archive of SID

موارد علائم با اولین دوز و به میزان حدود بیست درصد (۲۰ ٪) با تقلیل در شدت خود همراه بودند، حال آنکه فقط در ۲۶/۹۶ ٪ از موارد واکنش مطلوب فوق فقط در دوز بالاتر مشاهده گردید و در ٤/٤۹ ٪ از موارد نیز واکنش مثبت علائم بطور خطی همراه با شروع و افزایش دوز فزونی داشت. کلاً تفاوت فوق بین واکنش نسبت به دوز بالا و پایین داروها معنی دار بوده (P<0/001) و این امر در خصوص هر دارو به تفکیک نیز قابل مشاهده بود (در مورد فلاکستین و نورتریپتیلین با P<0/001 و در مورد بروموکریپتین با P<0/25). در رابطه با شدت علائم منفی پاسخ دهنده به درمان صرف نظر از گروه کنترل کلاً مابین علائم خفیف تا متوسط از یکسو (٤۸/۳۱ ٪) و علائم شدید از سوی دیگر (٥۱/٦۸ ٪)، هیچگونه تفاوت معنی داری مشهود نبود و این امر علاوه بر کل داروها به تفکیک هم قابل ملاحظه بود. در مقایسه بین داروها با یکدیگر فلاکستین در گروه خود بیش از دو تای دیگر بر علائم منفی شدید تأثیرگذار بوده است.

از نقطه نظر تفاوت بین علائم پنجگانه منفی نیز کلاً با انصراف از گروه کنترل بین فقدان توجه که از بیشترین و کندی عواطف که از کمترین تأثیر مفید در این پژوهش سود جستند تفاوت معنی داری موجود بود (P<0/025). تفاوت قابل ملاحظه ای نیز بین فقدان توجه و انزوا و عدم لذت از مواهب (P<0/05) محسوس بود. اما این تفاوت در خصوص مقایسه بین فقدان توجه و فقر کلام (P<0/25) و نیز بی تفاوتی و بی ارادگی (P<0/25) معنی دار نبود. تقریباً در هر سه دسته دارویی فقدان توجه با بهترین واکنش مثبت مواجه شده بود.

بحث و نتیجه گیری:

نتایج حاصل ار یزوهش ما در مقایسه با سایر مطالعات انجام شده بتوسط سایر محققین جالب توجه است. نتیجه حاصل در مورد بروموکریپتین در دو مطالعه انجام شده به توسط ولف (Wolf 1992) به انضمام نورولپتیک های تیپیکال و با دوز ۲/٥ میلی گرم روزانه بهبود توأم علائم مثبت و منفی را با استفاده از آزمون BPRS (Brief Psychiatric Rating Scales) بالاخص در حوزه بی تحرکی (Anergia) گزارش نموده و بر احتمال بدتر شدن علائم در دوز بالای ۲/٥ میلی گرم تأکید نموده است. (۸) وی همچنین متذکر گردیده که در دو مطالعه دیگرش تجویز بروموکریپتین بدون نورولپتیک فاقد هرگونه تأثیر مفیدی بوده است. لوی مینزی (Levi Minzi 1991) نیز در تجویز توأم بروموکریپتین با نورولپتیک نتایج مشابهی را گزارش نموده است. در پژوهش فعلی که به صورت کنترل شده و همراه با گروه شاهد (Controlled Clinical Trial = CCT) انجام گرفت بروموکریپتین اگرچه اندکی مفیدتر از پلاسبو بود ولی این تفاوت قابل تکیه نیست و بیشترین تفاوت مثبت مشاهده شده در گروه مربوطه در حوزه فقدان توجه و سپس فقر کلام واقع شده بود و بی تحرکی به عنوان یکی از اجزاء چهارگانه بی تفاوتی و بی ارادگی در آزمون SANS همچون کندی عواطف

www.SID.ir

Archive of SID

و انزوا و عدم لذت از مواهب به حداقل میزان از تجویز بروموکریپتین منتفع گشته بود. ضمناً بین دوز ۲/۵ میلی گرم و ۵ میلی گرم نیز از حیث بروز عوارض و یا تشدید علائم مثبت و منفی تفاوتی ملاحظه نگردید. یافته های این پژوهش در رابطه با برموکریپتین تقریباً همچون گزارشات کینگ(King 1978) و کاتلاز (Cutlaz 1992) می باشد. (۸) البته موارد اخیر بروموکریپتین را بدون نورولپتیک مورد آزمون قرار داده بودند. در رابطه با فلاکستین نیز از سوی سیلور (Silver 1992) براساس نتایج حاصل از دو مطالعه کنترل شده (از مجموع سه مورد) و کاف (Coff 1991) و لیندن مایر (Linden Mayer 1990) فواید مثبتی در تقلیل علائم منفی گزارش گردیده است. البته کاف برعلیه بروز آکاتازی نیز بخاطر افزایش حدود بیست درصد (۲۰ ٪) در سطح خونی نورولپتیک تحت تأثیر تداخلات فارماکوکینتیک با فلاکستین هشدار می دهد. (۸) در مطالعه ما نیز فلاکستین به وضوح در مقایسه با پلاسبو از تأثیر قابل توجهی در تقلیل علائم منفی برخوردار بود (P<0/1). اگرچه در چارچوب متعارف این تفاوت معنی دار به حساب نمی آید، معهذا ٦٢/٥ ٪ از بیماران گروه مزبور که جمعاً ۲۷ مورد علامت منفی شان در ٥٩/٢٥ ٪ موارد نیز از نوع شدید (درجه ٤ یا ٥) بود از تقلیل حدود ۲۰ ٪ در شدت علائم برخوردار گشتند و این امر در ٧٤/٠٤ ٪ از علائم با اولین دوز دارو (۲۰ میلی گرم) حادث گردید. حداقل فلاکستین در گروه خود بر تعداد بیشتری از علائم منفی شدید در مقایسه با انواع خفیف یا متوسط، در قیاس با رقبای دیگر عمل نموده است و این مجموعه از نتایج حداقل در حد و اندازه های این پژوهش نویدبخش است. بعد از فقدان توجه (٤١/٦ ٪) بیشترین حوزه تأثیر فلاکستین بر بی اختیاری و بی تفاوتی بوده (۲۹/۱ ٪) و از همه کمتر بر انزوا و عدم لذت از مواهب تأثیر داشت (۸/۳ ٪). همچنین در ۸۰ ٪ از موارد (۱۲ بیمار) فقط بر روی ۱ یا ۲ علامت تأثیر کرده و فقط در ۲۰ ٪ از موارد (۳ بیمار) بر روی ۳ علامت اثر مفید داشت.

و بالاخره نورتریپتیلین حسب پژوهش ما مؤثرترین دارویی بود که بطور قاطع بر کاهش شدت علائم منفی مؤثر بوده و تفاوت آن از این حیث با پلاسبو بسیار گسترده بود (P<0/005). در خصوص نورتریپتیلین حسب اطلاعات موجود تاکنون هیچ پژوهش مشخصی به توسط پژوهشگران شناخته شده در این وادی انجام یا گزارش نشده است و بجز مطالعاتی که بر روی ماپروتیالین (Yamagami, Soejimia 1989) و ایمیپرامین (Siris, 1991) و میانسرین (Mizoki 1992)، آمیتریپتیلین (Prusoff 1989) و کلومیپرامین (Linden Mayer, 1990)، بعنوان داروهای هتروسیکلیک صورت گرفته بود و گزارشات تأیید آمیز در خصوص بالاخص ماپروتیلین و سپس کلومیپرامین، مطالعه ای که بطور اختصاصی نورتریپتیلین را مورد سنجش قرار دهد یافت نگردید. (۷و۸و۹) بنابراین پژوهش فعلی می تواند در این راستا یک بدعت تلقی گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

در هشتاد درصد از موارد مثبت (۱٦ بیمار) بین یک تا دو علامت و در ۱۵ ٪ (۳ بیمار) سه علامت و در ۵ ٪ (۱ بیمار) پنج علامت منفی بهبودی نسبی داشتند.محدودیت های اعمال شده در پزوهش فعلی از جمله حذف بیماران اسکیزوفرنیک افسرده و یا دچار پارکینسونیسم واسکیزوافکتیو و غیره که بر مبنای مصاحبه و معاینه دقیق بیماران و نیز مندرجات پرونده آنان و نظریات پزشکان معالج قبلی و ابزارهای تشخیصی بکار رفته صورت پذیرفته بود امکان بهبودی علایم منفی ثانویه را که از تشخیصهای افتراقی مهم در این وادی محسوب میگردند منتفی ساخته و بالنتیجه بر اثر بخشی داروهای مذکور بر علایم صرفا" اولیه دلالت داشته است.از سوی دیگر براحتی قابل پیش بینی است که تاثیر مفید این قبیل داروها بالاخص ضد افسردگی ها بر اینگونه علایم در صورت حضور نشانه های افسردگی در بیماران مضاعف میباشد .بویژه آنکه در چنین مواردی تجویز دوزاژ لازم برای رفع افسردگی میتواند براحتی از میزان بکار رفته در پژوهش ما بیشتر بوده و از حیث استمرار نیز قطعا" طولانیتر می باشد.در ارتباط با پارکینسونیسم نیز اثرات تعدیل کننده و دوپامینرژیک بروموکریپتین و آنتی کلینرژیک نورتریپتیلین شاید در رویکردی غیر مستقیم در کاهش نیاز احتمالی بیماران به آنتی کلینرژیک های مرکزی بی تاثیر نباشد.همپوشی علایم منفی اولیه و ثانویه (که غالبا" نیز چنین است) و پاسخ قابل انتظار آنان به این گونه درمانها مسلما" انجام پژوهش های جامعتری از این قبیل را در راستای دستیابی به اهداف تعیین شده در خصوص توانبخشی بیماران روانی ایجاب مینماید.

نتیجه:

نورتریپتیلین بطور مشخص و فلاکستین نیز تقریباً دارای قابلیت تقلیل شدت علائم منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا می باشند. نورتریپتیلین بخاطر اینکه در بین سایر تری سیکلیک ها از کمترین عارضه هیپوتانسیون ارتواستاتیک برخوردار بوده و در مقایسه با آمین های ثالثیه (Tertiary Amines) عوارض جانبی کمتری دارد، می تواند به عنوان یک انتخاب خوب در این خصوص تلقی گردد. فلاکستین نیز با تکیه بر عوارض جانبی و تداخلات فارماکوکینتیک ملایم تر و خطرات کمترش در مقایسه با هتروسیکلیک ها می تواند دارویی مناسب در آن دسته بیمارانی باشد که بدلایل مختلف قادر به مصرف یا تحمل نورتریپتیلین نمی باشند.

تشکر و قدردانی: کمال تشکر و قدردانی خویش را نسبت به خانم مریم بختیاري،روانشناس ساعي و علاقه مند مرکز روانیزشکي رازي ابراز دارم.همحنین از زحمات پرسنل محترم پرستاري بلوک شش،آقایان رامین شکري،سید علي حسیني،مهدي یور دهراني،شکرالله کریمي،غلامحسین عابديني،نصرت الله رمزآباي و مسعود جهانکیريو شهاب سلطانی تقدیر بعمل میاید.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع:

۱ ـ دکتر سعید شجاع شفتی ،مریم بختیاری : بررسی فراوانی علائم منفی در یکصد بیمار بستری مبتلا به اسکیزوفرنیا در مرکز آموزشی درمانی روانپزشکی رازی،فصلنامه پژوهشی توانبخشی،سال سوم،شماره دهم،پاییز ۱۳۸۱ ،صفحه ۳۸-۴۷ .

۲-دکتر سعید شجاع شفتی :تاثیر سیتالوپرام،آلپرازولام و کلومیپرامین در کاهش علایم منفی بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا،فصلنامه پژوهشی توانبخشی،سال سوم،شماره دوازدهم،بهار ۱۳۸۲،صفحه ۴۲-۴۹ .

3-Thomas H. Meglashan; Wayne S. Fenton: The Positive-Negative Distinction in Schizophrenia; DSM IV Source Book; Chapter 23; 1994; 381-391.

4-Robert Concro; Heinz E. Lehman: Schizophrenia, Clinical features; Comprehensive Textbook Of Psychiatry; 2000; 889-1007.

5- John. F. Greden, Rajive Tandon: Negative Schizophrenic Symptoms; 1991; 5-239.

6- Robert Paul Liberman: Social Skills Training; Rehabilitation of Chronic Mental Patients; 1987; 147-192.

7- Herbert Meltzer: Pharmacological treatment of Negative Symptoms; Negative Schizophrenia Symptoms; 1991; 215-231.

8-Robert. W. Buchanan; Martin Brandes, Alan Breier: Treating Negative Symptoms; Pharmachological Strategies; The New Pharmacotherapy of Schizophrenia; 1996; 179-197.

9- S. R. Hirsch; R. E. Barnes: The Clinical Treatment of Schizophrenia; schizophrenia; 1995; 443-464.

10- Kenet, Rojive Tander: Negative Symptoms Rating Scales; Negative Schizophrenia Symptoms; 1991; 63-77.

11-Martha Sajatovic ; Luis .F.Ramirez :Scale For Assessment of Negative Symptoms(SANS) ; Rating Scales In Mental Health :2th Edition ;2003 ; 161-165.

12- Saeed Shoja Shafti: Rehabilitation of Schizophrenia; Adjunctive therapy of negative symptoms; Iranian Rehabilitation Journal; vol 1, number 2, 2004.

www.SID.ir