

# مقایسه اثر درمانی کلوزاپین و ریسپریدون در بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان

دکتر منصور شکبیا<sup>۱</sup>

## چکیده

**زمینه و هدف:** اسکیزوفرنی تقریباً ۱٪ جمعیت را مبتلا می‌سازد و ۲/۵٪ تمام هزینه‌های بهداشتی در ایالات متحده را در برمی‌گیرد و ۷۵٪ از مبتلایان قادر به کار نمی‌باشند. کلوزاپین برای بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان توسط FDA تأیید شده است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر درمانی کلوزاپین و ریسپریدون در بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه که به روش توصیفی-تحلیلی و مقطعی در سال ۱۳۸۲ انجام شد، ۴۰ بیمار مرد و زن مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان که در مرکز روانپزشکی و مرکز توانبخشی یاس وابسته به سازمان بهزیستی زاهدان بستری بودند، مورد تحقیق قرار گرفتند. ابتدا بیماران به دو گروه درمان با کلوزاپین و درمان با ریسپریدون تقسیم شدند. ابزار پژوهش، مصاحبه بالینی و آزمون Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) بود که به صورت انفرادی اجرا شد. اطلاعات جمع‌آوری شده، با استفاده از آزمون t و Chi-Square و تحلیل واریانس در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین آزمون BPRS در مرحله اول در گروه کلوزاپین  $52/80 \pm 7/07$  و در گروه ریسپریدون  $49/80 \pm 5/98$  بود. میانگین این آزمون در مرحله سوم (سه ماه بعد از درمان) در گروه کلوزاپین با میانگین  $22/95 \pm 1/57$  و در گروه ریسپریدون  $24/53 \pm 2/49$  بود. میانگین کاهش مقدار BPRS از زمان شروع درمان تا ترخیص در گروه درمان با کلوزاپین  $29/58 \pm 7/08$  و در گروه درمان با ریسپریدون  $25/49 \pm 5/94$  بود؛ شاخصهای آماری  $P = 0/048$  و  $t = -2/13$  محاسبه شد.

**نتیجه‌گیری:** در این تحقیق، در طی درمان، کلوزاپین مؤثرتر از ریسپریدون بود و توسط بیماران بهتر تحمل شد.

**کلید واژه‌ها:** اسکیزوفرنی مقاوم به درمان، کلوزاپین، ریسپریدون

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۱؛ شماره ۲؛ سال ۱۳۸۴)

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول: استادیار گروه آموزشی روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان  
آدرس: زاهدان - دانشگاه علوم پزشکی زاهدان - دانشکده پزشکی - گروه آموزشی روانپزشکی  
تلفن: ۰۵۴۱-۳۲۲۸۱۰۱-۲؛ نامبر: ۰۵۴۱-۳۲۲۹۸۱۱؛ پست الکترونیکی: drshakiba@yahoo.com

## مقدمه

آنها و برای علائم منفی آشکارا برتر از آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین می‌باشد.

ریسپریدون نیز مانند کلوزاپین در درمان بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان مؤثر می‌باشد. اثر کلوزاپین ممکن است با افزودن ریسپریدون افزایش یابد؛ داروی اخیر موجب بالا رفتن غلظت کلوزاپین و بهبود بالینی چشمگیر می‌گردد (۴).

در مطالعه‌ای که توسط Lewis و همکاران در انگلستان بر روی ۵۰ بیمار طی یک ماه انجام شد، از کلوزاپین برای شکل شدید اسکیزوفرنی استفاده شد و ریسپریدون برای موارد جدید و مزمن اسکیزوفرنی به کار برده شد و در پایان مطالعه گزارش گردید که کلوزاپین تأثیر بهتری نسبت به ریسپریدون دارد (۵).

در تحقیقی که توسط Azorin و همکاران، در آمریکا انجام شد، بهبودی و سودمندی ثانویه در گروه کلوزاپین بیشتر بود و نشانه‌های اکستراپیرامیدال در این گروه کمتر گزارش شد ولی تشنج در این گروه بیشتر از گروه ریسپریدون بود (۶).

Remington و Kharmov پس از انجام تحقیقی بر روی ۳۰ بیمار در کانادا، گزارش کردند که بین دو گروه دریافت‌کننده کلوزاپین و ریسپریدون، اختلافی از نظر بستری شدن و روزهای بستری بودن وجود نداشت؛ در حالی که معاینات در گروه کلوزاپین بیشتر بود و کنترل معمول نمونه خون در این بیماران لازم بود (۷).

در مطالعه Bereier و همکاران، بر روی ۲۹ بیمار طی مدت ۹۰ روز در آمریکا، کلوزاپین برای علائم مثبت و اثرات جانبی پارکینسون مؤثرتر از ریسپریدون بود و هر دو دارو به یک نسبت بر علائم منفی مؤثر بودند. از طرفی کلوزاپین اثر کمتری بر پرولاکتین پلاسما داشت (۸).

Bendolfi و همکاران پس از انجام تحقیقی بر روی ۸۰ بیمار در آمریکا، اعلام کردند که کلوزاپین و ریسپریدون هر دو، شدت علائم سایکوتیک را کاهش می‌دهند و بر علائم مثبت و منفی مؤثر هستند؛ البته شروع اثر ریسپریدون سریعتر است (۹).

با توجه به این که کلوزاپین و ریسپریدون هر دو از داروهای ضدجنون نسل دوم هستند و عوارض خارج هرمی کمتری دارند و از طرفی در بررسی‌های انجام‌شده، تاکنون تحقیقی مشابه در

اسکیزوفرنی بیماری است که بر اساس ملاک‌های DSM.IV.TR و بر اساس نشانه‌های مداوم اختلال به مدت شش ماه که حداقل یک ماه آن، دو یا چند مورد از علائم مرحله فعال وجود داشته باشد و یک یا چند زمینه از عملکرد به سطحی پایین‌تر از آنچه قبل از شروع اختلال وجود داشته است برسد، تشخیص داده می‌شود (۱).

بیمارانی که یکی از سه ویژگی زیر را داشته باشند، به عنوان اسکیزوفرنی مقاوم به درمان شناخته می‌شوند (۲):

۱- با یک نورولپتیک حداقل برای ۶ ماه به طور مداوم درمان شده و بهبود بالینی مشخص نداشته باشند.

۲- برای حداقل ۲۴ ماه با وجود یک دوره کاربرد دارو از دو گروه دارویی، هیچ دوره‌ای از عملکرد خوب را تجربه نکرده یا دوره‌هایی از عملکرد خوب را برای پنج سال با وجود کاربرد سه داروی ضدجنون نداشته باشند.

۳- بیمارانی که یک دوره ۶ هفته‌ای از هالوپریدل (۲۰ میلیگرم درروز) برای آنها ناموفق بوده است.

کلوزاپین و ریسپریدون اولین داروهای ضدجنون نسل دومی بودند که برای اسکیزوفرنی به کار رفتند (۲). در سال ۱۹۹۰ اداره امور غذایی و دارویی آمریکا، تجویز کلوزاپین را برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان و یا بیمارانی که به علت عوارض اکستراپیرامیدال و دیسکینزی دیررس شدید، آنتی سایکوتیک‌ها را تحمل نمی‌کردند، پذیرفت (۳). کلوزاپین در این مدت توانسته است جایگاه خود را در درمان بیماران پیدا نماید و روز به روز به شکل گسترده‌تری به کار برده شود. این دارو علاوه بر کاهش علائم مثبت بر علائم منفی بیماران نیز اثر می‌کند و همچنین باعث بهبودی دیسکینزی دیررس در بیماران می‌گردد که ممکن است به علت اثر دارو بر گیرنده‌های سروتونین باشد (۱).

ریسپریدون برای اختلالات سایکوتیک مورد قبول FDA می‌باشد و برای درمان پسیکوزهای حاد و مزمن نظیر اسکیزوفرنی و اختلالات اسکیزوافکتیو مؤثر می‌باشد. برای درمان علائم مثبت اسکیزوفرنی در حد ضد جنونهای تپیک و یا بهتر از

ایران انجام نشده است، در این مطالعه، دو داروی فوق در بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان مورد مقایسه قرار گرفت.

## روش بررسی

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی و مقطعی تمام بیماران بستری در بیمارستانهای روانپزشکی و مرکز یاس زاهدان با توجه به ملاکهای DSM.IV.TR انتخاب شدند. این بیماران قبلاً با کلوزاپین و ریسپریدون درمان نشده بودند. بیماران دارای تشنج نیازمند به درمان مداوم، دیسکرازی خونی فعال، لکوپنی، بیماری انسدادی ریه یا آمفییزم ریوی، بیماری قلبی-عروقی یا سکنه، اختلال عمل کلیه یا کبد، انسداد ادراری، گلوکوم زاویه بسته، سایکوز توکسیک، وابستگی شیمیایی یا عقبماندگی ذهنی (متوسط یا شدید) به دلیل تأثیر سوء آن بر ارزیابی بالینی از مطالعه حذف شدند.

بدین منظور در اولین مرحله یک تاریخچه طبی و دارویی از بیماران گرفته و سپس معاینات انجام شد. آزمایشهای CBC و ECG برای تمام بیماران انجام شد. بیماران به دو گروه ۲۰ نفری تقسیم و به صورت تصادفی یک گروه تحت درمان با کلوزاپین و گروه دوم تحت درمان با ریسپریدون قرار گرفتند. بیماران با استفاده از مصاحبه بالینی و آزمون<sup>۱</sup> BPRS که قبل از شروع درمان، یک ماه بعد از درمان و سه ماه بعد از شروع درمان انجام شد، پیگیری شدند. دوز درمانی کلوزاپین از ۱۲/۵ میلیگرم شروع و تا ۴۵۰ میلیگرم ادامه یافت و دوز ریسپریدون از ۱ میلیگرم شروع و تا ۶ میلیگرم ادامه یافت.

در این پژوهش ابزار مورد استفاده مصاحبه بالینی و پرسشنامه BPRS به منظور سنجش شدت علائم به کار برده شد. در این بررسی اطلاعات آماری و تجزیه و تحلیل داده‌ها در دو سطح صورت گرفت:

۱- در سطح توصیف که به بیان درصد فراوانی مطلق و نسبی پرداخته است.

۲- در سطح تبیین و تحلیل به منظور تأثیر متغیرهای مستقل (داروهای کلوزاپین و ریسپریدون) بر روی متغیرهای

<sup>۱</sup> Brief Psychiatric Rating Scale

وابسته و میزان شدت علائم در زمان بیماری از طریق آزمون t اندازه‌گیری و در سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  تحلیل گردید.

## یافته‌ها

از ۴۰ بیمار مورد مطالعه در گروه ریسپریدون ۱۶ نفر مرد و ۴ نفر زن و در گروه کلوزاپین ۱۳ نفر مرد و ۷ نفر زن بودند. از این نظر بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

در گروه تحت درمان با ریسپریدون، ۱۱ نفر مجرد و ۹ نفر متأهل و در گروه کلوزاپین ۸ نفر مجرد و ۱۲ نفر متأهل بودند؛ بین دو گروه از این نظر نیز اختلاف معنی‌داری حاصل نگردید.

میانگین سنی گروه تحت درمان با کلوزاپین ۳۰/۵ سال بود. میانگین BPRS قبل از درمان در گروه ریسپریدون  $49/80 \pm 5/98$  و در گروه کلوزاپین  $52/80 \pm 7/07$  بود.

میانگین BPRS مرحله دوم (یک ماه بعد از درمان) در گروه ریسپریدون  $34/74 \pm 3/75$  و در گروه کلوزاپین با میانگین  $35/2 \pm 5/34$  بود؛ در این خصوص کاهش محسوس در BPRS وجود داشت.

میانگین BPRS سه ماه بعد از شروع درمان در گروه ریسپریدون  $24/53 \pm 2/49$  و در گروه کلوزاپین  $22/95 \pm 1/57$  بود که کاهش آن نسبت به قبل از شروع درمان چشمگیر می‌باشد.

با توجه به مقایسه میانگین BPRS قبل از درمان، دو گروه از نظر شدت علائم با همدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند و تقریباً از نظر شدت علائم کلینیکی یکسان بودند.

مقایسه BPRS پایان ماه اول درمان، نشان داد که شاخصهای کاهش شدت علائم در دو گروه مورد مطالعه یکسان صورت گرفته است و تفاوت معنی‌داری حاصل نشد.

با توجه به شاخصهای آماری در دو گروه، کاهش مقدار BPRS از قبل درمان تا پایان ماه اول به صورت یکسان بود و تفاوت معنی‌داری در کاهش BPRS محسوس نبود. پس در ماه اول دو داروی مورد مطالعه تأثیر بالینی یکسان داشته‌اند و با توجه به شاخصهای آماری در میانگین BPRS قبل از درمان و پایان درمان تفاوت در دو گروه مورد مطالعه معنی‌دار بود

نمود. این یافته‌ها با مطالعه Bonodlfi و همکاران که گزارش کردند کلوزاپین و ریسپریدون هر دو شدت علائم سایکوتیک را کاهش می‌دهند و شروع اثر ریسپریدون سریعتر است، هماهنگی دارد (۹).

از طرفی با توجه به میانگین BPRS قبل و پایان درمان در گروه ریسپریدون میانگین کاهش به ۲۵/۴۵ و در گروه کلوزاپین به ۲۹/۵۸ رسید؛ شاخصهای آماری نیز  $P=0/048$  و  $t = -2/13$  بود؛ پس کاهش BPRS از زمان شروع درمان تا پایان درمان در گروه کلوزاپین بیشتر از گروه ریسپریدون و معنی‌دار می‌باشد؛ به عبارت دیگر کلوزاپین در کاهش علائم اسکیزوفرنی مؤثرتر از ریسپریدون بوده است؛ هر چند با توجه به کاهش میانگین BPRS در هر دو گروه، هر دو دارو در درمان اختلال مؤثر بوده‌اند. این یافته‌ها با نتایج تحقیقات Lewis و همکاران در انگلستان (۵)، Azorin و همکاران در آمریکا (۶)، Remington و همکاران در کانادا (۷) و Breier و همکاران در آمریکا (۸) که همه کلوزاپین را مؤثرتر از ریسپریدون در درمان بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان دانسته‌اند، هماهنگی دارد.

در بررسی حاضر، بیماران کلوزاپین را بهتر از ریسپریدون تحمل کردند و عوارض خطرناکی چون تشنج و اگرانولوسیتوز در گروه کلوزاپین مشاهده نگردید؛ در حالی که در گروه ریسپریدون عوارضی چون آبریزش از دهان، افت فشار خون، سرگیجه، تکیکاردی و سنکوپ که مطابق عوارض معمول این دارو نبود را تجربه کردند.

( $P=0/048$ ) و در مجموع اثربخشی کلوزاپین بهتر از ریسپریدون بود.

## بحث و نتیجه‌گیری

داروهای نورولپتیک که در اوائل سال ۱۹۵۰ کشف شدند، درمان اسکیزوفرنی را دگرگون ساختند. داروهای نسل دوم SDA'S بخصوص ریسپریدون و کلوزاپین انقلابی در درمان اسکیزوفرنی ایجاد نمودند. علاوه بر از بین بردن علائم مثبت علائم منفی را نیز از بین می‌برند و عوارض خارج هرمی کمتری ایجاد می‌نمایند و احتمال بستری شدن و ماندن در مؤسسات را کمتر می‌نمایند (۱).

در تحقیق حاضر که بر روی ۴۰ بیمار مرد و زن مقاوم به درمان انجام شد، سن متوسط افراد ۳۰/۵ سال بود که با گزارش Kaplan و Sadok که سن بیشتر بیماران را ۱۰-۳۵ سال گزارش کرده‌اند (۱)، هماهنگی دارد؛ از طرفی در بررسی حاضر ۲۹ بیمار مرد و تنها ۱۱ بیمار زن بودند که با مطالعات انجام‌شده مبنی بر این که فرجام اسکیزوفرنی در مردان بدتر از زنان می‌باشد، هماهنگی دارد.

مطالعه حاضر اثر کلوزاپین را در درمان بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان بهتر از ریسپریدون نشان داد؛ هر چند که در ماه اول درمان در هر دو گروه کاهش محسوس نشان داد. به عبارت دیگر در ماه اول بعد از شروع درمان، هر دو داروی مورد مطالعه، اثربخش بودند ولی اثربخشی آنها نسبت به همدیگر معنی‌دار

## منابع:

- 1- Kaplan HI, Sadok BJ. Comprehensive Text Book of Psychiatry. 8<sup>th</sup> ed. St.Louis: Mosby; 2005. pp: 1096- 1230.
- 2- Katzung BG, Trivor AD. Basic and Clinical Pharmacology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1997. pp: 207-11.
- ۳- قلعه‌بندی م ف، افتخار م. بررسی میزان تشنج بر بیماران تحت درمان با کلوزاپین. مجله اندیشه و رفتار. سال ۱۳۸۰؛ سال هفتم (شماره ۳): صفحه ۱۸.
- ۴- پورافکاری ن ا. خلاصه روانپزشکی. جلد دوم. چاپ اول. تهران: شهرآب؛ ۱۳۸۲.
- 5- Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2001; 62 (10): 749-56.
- 6- Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Pere JJ, Giguere M, et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. Am J Psychiatry. 2001; 158 (8): 1305-13.

- 7- Remington G, Khranov I. Health care utilization in patients with schizophrenia maintained on atypical versus conventional antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25 (2): 363-69.
- 8- Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (2): 294-98.
- 9- Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (4): 499-504.

Archive of SID