

## تحقیقی

### اثر مصرف همزمان جینکوبیلوبا، رسپریدون و بی‌پریدین در درمان بیماری اسکیزوفرنی مزمن

دکتر مسعود نیک فرجام<sup>۱</sup>، دکتر ایرج گودرزی<sup>۱</sup>، دکتر شفیقه پارسایی ارشد<sup>۲</sup>، ندا پروین<sup>۳</sup>، فرانک صدری ده چشمه<sup>۴</sup>  
۱- استادیار گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.  
۳- مربی گروه روانپرستاری، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.  
۴- مربی گروه مامایی دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

## چکیده

**زمینه و هدف:** اسکیزوفرنی اختلال روانی با عود مکرر می‌باشد. علی‌رغم وجود داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک و آتیپیک، تعداد زیادی از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به مونوتراپی با داروهای آنتی‌سایکوتیک پاسخ مناسبی نمی‌دهند. این مطالعه به منظور تعیین اثرات بالینی مصرف همزمان جینکوبیلوبا در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن تحت درمان با رسپریدون و بی‌پریدین انجام گردید.

**روش بررسی:** این کارآزمایی بالینی روی ۶۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن تحت درمان با رسپریدون بستری در بیمارستان سینای جوققان شهرکرد در سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری کنترل و مداخله قرار گرفتند. گروه کنترل قرص رسپریدون با دوز ۲ میلی‌گرم ۳ بار در روز به همراه قرص بی‌پریدین با دوز ۲ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۱۲ هفته دریافت نمودند. گروه مداخله قرص رسپریدون با دوز ۲ میلی‌گرم ۳ بار در روز، قرص بی‌پریدین با دوز ۲ میلی‌گرم ۲ بار در روز به همراه قرص جینکوبیلوبا با دوز ۸۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۱۲ هفته دریافت نمودند. قبل از انجام مداخله، انتهای هفته‌های ششم و دوازدهم بعد از انجام مداخله پرسشنامه علائم مثبت و منفی اندرسون تکمیل گردید. علائم مثبت شامل توهمات، هذیان‌ها، رفتارهای عجیب و غریب و اختلالات تفکر و علائم منفی شامل سطحی یا کندشدن عاطفه، ناگویی، بی‌ارادگی - بی‌تفاوتی، عدم لذت، بی‌تفاوتی اجتماعی و بی‌توجهی بود داده‌ها با استفاده از *student t-test* مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین نمرات کسب شده پس از ۱۲ هفته در خصوص علائم مثبت در گروه‌های مداخله  $55/7 \pm 2/1$  و در کنترل  $74/6 \pm 2/3$  تعیین گردید ( $P < 0/05$ ). این میزان در علائم منفی در گروه‌های مداخله  $63 \pm 1/3$  و کنترل  $69/3 \pm 1/8$  پس از ۱۲ هفته تعیین گردید ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان‌دهنده اثربخشی بیشتر درمان ترکیبی جینکوبیلوبا و رسپریدون در بهبود وضعیت روانشناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن در مقایسه با درمان این بیماران با رسپریدون به تنهایی می‌باشد.

**کلید واژه‌ها:** اسکیزوفرنی، بی‌پریدین، جینکوبیلوبا، رسپریدون، علائم اندرسون

\* نویسنده مسؤول: ندا پروین، پست الکترونیکی np285@yahoo.com

نشانی: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه روانپرستاری، تلفن و نمابر ۰۳۸۱-۳۳۳۵۶۴۸  
وصول مقاله: ۸۹/۱۱/۹، اصلاح نهایی: ۹۰/۴/۲۲، پذیرش مقاله: ۹۰/۶/۸

## مقدمه

تقسیم‌بندی می‌شود. در بیماری اسکیزوفرنی نوع یک، علائمی مانند انواع توهم و هذیان‌ها (علائم مثبت) و در بیماری اسکیزوفرنی نوع دو علائمی مانند نقص در عملکرد اجتماعی، عاطفه سطحی و فقدان انگیزش و فقر کلامی (علائم منفی) مشاهده می‌شود. این دو سندرم ممکن است در یک بیمار به صورت همزمان مشاهده شود. به عبارتی یک بیمار می‌تواند همزمان واجد علائم مثبت و منفی باشد. هرچند پاسخ درمانی بیماران دارای علائم مثبت به داروهای نورولپتیک مناسب‌تر از بیماران با علائم منفی است (۴).

این اختلال با افزایش خطر مرگ و میر و مشکلات شدید

بیماری اسکیزوفرنی یکی از جدی‌ترین اختلالات روانی است که در سنین جوانی رخ می‌دهد. این بیماری طبیعتی مزمن و تکرار شونده دارد. شیوع مادام‌العمر آن بین ۱/۶-۰/۵ درصد است. بیماری اسکیزوفرنی از جمله اختلالاتی است که به دلیل ناتوانی و مشکلات اجتماعی فرد موجب آزار اعضای خانواده و اجتماع می‌گردد (۱). ابتلاء به بیماری اسکیزوفرنی موجب تخریب عملکرد شناختی و سایر رفتارهای غیرطبیعی در فرد می‌شود (۲ و ۳).

براساس علائم، بیماری اسکیزوفرنی به دو نوع یک و دو

اقتصادی فرد در جامعه همراه بوده و هزینه‌های درمانی سالانه این بیماران بالاست (۶و۵).

در اتیولوژی بیماری اسکیزوفرنی کماکان نقاط مبهمی مطرح است. یکی از علل مطرح شده سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی است. در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیماتیک کاهش و پراکسیدهای لیپیدی و نیتریک اکسیدها افزایش می‌یابند (۷). استرس اکسیداتیو، نقائص غشائی، اختلال عملکرد سیستم ایمنی و پاتولوژی‌های سیستم‌های متفاوت نوروترانسمیتری در اتیولوژی بیماری اسکیزوفرنی نقش دارند و باید این عوامل در روش‌های درمانی تازه مورد توجه قرار گیرد (۷). به علاوه پاتوفیزیولوژی علائم منفی که با نقائص شناختی اغلب مرتبط و همراه می‌باشد؛ کماکان نامشخص است (۸).

داروهای آنتی‌سایکوتیک اساس درمان و مدیریت بالینی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی را تشکیل می‌دهند. علی‌رغم مؤثر بودن رسپریدون به عنوان یکی از داروهای آنتی‌سایکوتیک در درمان بیماران مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی، کماکان مشکلات درمانی وجود داشته و لزوم استفاده از ترکیبات جدید دارویی برای درمان این بیماران مطرح است. به طوری که تعداد قابل توجهی از بیماران کماکان علامت‌دار باقی می‌مانند. در حدود دوسوم از بیماران علائم مثبت و منفی را در طول زندگی خود تجربه کرده‌اند. این امر نشان‌دهنده فقدان کفایت لازم درمان‌های موجود و نیاز به طراحی درمان‌های جدید می‌باشد (۹و۱۰). هرچند در حال حاضر داروهای آنتی‌سایکوتیک زیادی در دسترس است، اما پاسخ‌های درمانی به این داروها متفاوت بوده و یافتن داروهای مطمئن‌تر، مؤثرتر و کم‌عارضه‌تر کماکان به عنوان چالشی در درمان این بیماران مطرح است (۱۱و۱۰). در این میان استفاده از درمان‌های آلترناتیو و از جمله درمان‌های آنتی‌اکسیدانی در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مطرح است. شواهد موجود در خصوص نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی بیماری اسکیزوفرنی، فرضیه مؤثر بودن آنتی‌اکسیدان‌ها را در درمان این بیماران مطرح نموده است (۱۲و۱۳).

تمایل به استفاده از گیاهان دارویی و کاربردهای درمانی آن در سال‌های اخیر افزایش یافته است (۱۴). از جمله داروهای گیاهی پر مصرف گیاه جینکوبیلوبا می‌باشد. این گیاه دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بوده و در بهبود عملکرد و گردش خون مغزی مؤثر است (۱۵و۱۶). این گیاه دارای ترکیباتی مانند ترپن‌تریلاکتون‌ها، فلاونول‌گلیکوزیدها و جینکولیک اسیدها می‌باشد (۱۷و۱۸). عصاره جینکوبیلوبا به شکل گسترده‌ای در طب گیاهی و در درمان مشکلات شناختی خفیف تا متوسط، اشکال در تمرکز، دمانس و آلزایمر کاربرد دارد (۱۹و۲۰).

در مطالعه Atmaca و همکاران ترکیب جینکوبیلوبا و الانزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی سبب کاهش علائم مثبت بیماران گردید (۲۱). همچنین در مطالعه Zhang و همکاران ترکیب هالوپریدول و جینکوبیلوبا در درمان علائم مثبت بیماران اسکیزوفرنیک مؤثرتر از مصرف هالوپریدول تنها گزارش گردید (۲۲).

با توجه به گرایش به مصرف رسپریدون در درمان بیماران مبتلا اسکیزوفرنی و ماهیت مزمن و ناتوان‌کننده بیماری اسکیزوفرنی و اثرات درمانی گیاه جینکوبیلوبا به ویژه در بهبود علائم مثبت و منفی در ترکیب با داروهای آنتی‌سایکوتیک سنتی؛ این مطالعه به منظور تعیین اثرات بالینی مصرف همزمان جینکوبیلوبا در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن تحت درمان با رسپریدون و بی‌پریدین انجام گردید.

### روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی ۶۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن تحت درمان با رسپریدون بستری در بیمارستان سینای جوقان شهرکرد در سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ انجام شد.

اطلاعات این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره IRCT138903192085N3 ثبت گردید.

پس از توضیح اهداف پژوهش، عوارض احتمالی و مسائل مربوطه به همراه بیمار و خود بیمار؛ فرم رضایت‌نامه کتبی توسط بیمار و همراهان وی تکمیل شد. از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد مجوز اخذ گردید.

بیماران به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری کنترل و مداخله قرار گرفتند. گروه کنترل قرص رسپریدون با دوز ۲ میلی‌گرم ۳ بار در روز به همراه قرص بی‌پریدین با دوز ۲ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۱۲ هفته دریافت نمودند. گروه مداخله قرص رسپریدون با دوز ۲ میلی‌گرم ۳ بار در روز، قرص بی‌پریدین با دوز ۲ میلی‌گرم ۲ بار در روز به همراه قرص جینکوبیلوبا (ساخت شرکت گل‌دارو) با دوز ۸۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به مدت ۱۲ هفته دریافت نمودند.

ابتداءً به اسکیزوفرنی براساس مصاحبه بالینی روانپزشکی براساس معیارهای DSM-IVTR شرط ورود به مطالعه بود. معیار خروج از مطالعه وجود مشکلات انعقادی، مصرف کنندگان آسپرین و داروهای ضدانعقاد بود.

در موارد بی‌خوابی از قرص کلونازپام و در موارد پرخاشگری و تهاج از فرم تزریقی هالوپریدول و دیازپام طبق قضاوت پرستار (PRN) و با نظارت پزشک برای بیماران استفاده شد.

قبل از شروع درمان با جینکوبیلوبا و در حین درمان وضعیت انعقادی بیماران گروه مداخله مورد بررسی آزمایشگاهی و بالینی

مطالعه، هفته ششم و هفته دوازدهم به ترتیب در گروه کنترل  $74/4 \pm 2/3$  و  $76/8 \pm 2/3$ ،  $75/6 \pm 2/2$  و در گروه مداخله  $71/4 \pm 2/3$  و  $71/4 \pm 2/3$ ،  $76/1 \pm 1/8$  کلی علائم مثبت، میانگین‌های دو گروه در ابتدای مطالعه و هفته ششم تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. در هفته دوازدهم میانگین‌ها در دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار نشان دادند ( $P < 0/001$ ).

میانگین نمرات کسب شده پرسشنامه علائم منفی در ابتدای مطالعه، هفته ششم و هفته دوازدهم به ترتیب در گروه کنترل  $69/1 \pm 1/9$ ،  $70/2 \pm 1/9$  و  $69/3 \pm 1/8$  و در گروه مداخله  $67/3 \pm 0/9$ ،  $65/1 \pm 1/3$  و  $63/1 \pm 1/3$  تعیین گردید. از طرفی در بررسی نمره کلی علائم منفی میانگین‌های دو گروه در ابتدای مطالعه و هفته ششم تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. میانگین‌ها در هفته دوازدهم بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نشان داد ( $P \leq 0/017$ ). با توجه به کاهش شدید میانگین نمرات در گروه مداخله در هفته دوازدهم اثر مثبت مصرف همزمان رسپریدون و جینکوبیلوبا قابل مشاهده است.

از طرفی در زیرگروه‌های توهمات، رفتارهای عجیب و غریب، عاطفه نامتناسب و بی‌ارادگی - بی‌تفاوتی در گروه کنترل تفاوت معنی‌داری بین میانگین نمرات کسب شده در سه نوبت تکمیل پرسشنامه یافت نشد. در حالی که در گروه مداخله این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ).

در هر دو گروه کنترل و مداخله تفاوت میانگین نمرات کسب شده هذیان‌ها، اختلال صوری فکر مثبت و کندی یا سطحی شدن عاطفه در سه نوبت از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ).

میانگین نمرات کسب شده بخش فقدان احساس لذت - بی‌تفاوتی اجتماعی، توجه و ناگویی در هر دو گروه کنترل و مداخله در سه نوبت یکسان بود و این یافته از نظر آماری معنی‌دار نبود.

### بحث

با توجه به کل نمرات کسب شده در پرسشنامه علائم مثبت و منفی در دو گروه کنترل و مداخله در سه نوبت تکمیل پرسشنامه در این بخش، تفاوت میانگین نمرات کسب شده در سه نوبت معنی‌دار بود. از طرفی تفاوت معنی‌داری در دو گروه کنترل و مداخله وجود داشت و گروه مداخله وضعیت بهتری را در این علائم نشان داد. با توجه به کاهش شدید میانگین نمرات در گروه مداخله در نوبت‌های دوم و سوم اثر مثبت مصرف همزمان رسپریدون و جینکوبیلوبا در مقایسه با گروه بدون مصرف جینکوبیلوبا مشاهده شد.

در زیرگروه‌های توهمات، رفتارهای عجیب و غریب، عاطفه نامتناسب و بی‌ارادگی - بی‌تفاوتی در گروه کنترل تفاوت معنی‌داری بین میانگین نمرات کسب شده در سه نوبت تکمیل پرسشنامه وجود نداشت. در همین بخش‌ها در گروه مداخله تفاوت بین میانگین

قرار گرفت و خطرات خونریزی احتمالی در آنها بررسی شد. قبل از مداخله، هفته‌های ششم و دوازدهم بعد از مداخله پرسشنامه علائم مثبت و منفی بیماران توسط همکار روانشناس که از گروه‌بندی بیماران اطلاعی نداشت؛ تکمیل شد. همچنین عوارض دارویی و اطلاعات دموگرافیک بیماران در مراحل مختلف درمان ارزیابی و ثبت شد.

علائم روانی مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی دو گروه کنترل و مداخله با استفاده از پرسشنامه اندرسون تعیین گردید. پرسشنامه بررسی علائم مثبت (SAPS) (scale for the assessment of positive symptoms) و منفی (SANS) (scale for the assessment of negative symptoms) اندرسون در ایران هنجاریابی شده است و در مطالعات مختلفی مورد استفاده قرار گرفت و پایایی و روایی قابل قبول دارد (۲۳-۲۵).

پرسشنامه علائم مثبت دارای علائمی چون توهمات، هذیان‌ها، رفتارهای عجیب و غریب و اختلال صوری فکر مثبت در قالب ۳۴ سؤال است. گزینه‌های سؤالات به صورت هیچ تا مشکوک با امتیاز صفر تا یک، خفیف تا متوسط با امتیاز ۲-۳ و شدید تا مفرط با امتیاز ۴-۵ می‌باشد. لذا در بیماری که امتیاز بیشتری کسب نماید؛ علائم شدیدتر است.

پرسشنامه علائم منفی دارای علائمی مانند سطحی یا کندشدن عاطفه، ناگویی، بی‌ارادگی - بی‌تفاوتی، عدم لذت، بی‌تفاوتی اجتماعی و بی‌توجهی در قالب ۲۴ سؤال و همان امتیازبندی پرسشنامه علائم مثبت است.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-15 و شاخص‌های آمار توصیفی مانند میانگین و آمار استنباطی مانند کای اسکوئر و آزمون نرمال (کلموگروف-اسمیرنوف) تجزیه و تحلیل شدند. با توجه به این که برای هر یک از بیماران در هر گروه سه نوبت پرسشنامه تکمیل گردید؛ در تحلیل‌های آماری از آنالیز واریانس برای اندازه‌های تکرار شده (Repeated Measures) استفاده گردید. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد و سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین سن گروه کنترل  $45/5 \pm 11/5$  سال و گروه مداخله  $47/7 \pm 8/5$  سال تعیین گردید. در هر دو گروه کنترل و مداخله ۲۰ مرد (۶۶/۷ درصد) و ۱۰ زن (۳۳/۳ درصد) شرکت داشتند. در گروه کنترل ۱۷ بیمار مجرد (۵۶ درصد)، ۸ بیمار متأهل (۲۶/۶ درصد) و ۵ بیمار مطلقه (۱۶/۷ درصد) بودند. همچنین در گروه مداخله ۱۶ بیمار مجرد (۵۳/۳ درصد)، ۹ بیمار متأهل (۳۰ درصد) و ۵ بیمار مطلقه (۱۶/۷ درصد) بودند.

میانگین نمرات کسب شده پرسشنامه علائم مثبت در ابتدای

نمرات کسب شده در سه نوبت معنی‌دار بود. این یافته به اثرات جینکوبیلوبا در بهبود این علامت در بیماران در گروه مداخله مرتبط است. از طرفی در خصوص هذیان‌ها، اختلال صوری فکر مثبت، کندی یا سطحی شدن عاطفه و ناگویی در هر دو گروه کنترل و مداخله تفاوت میانگین نمرات کسب شده در سه نوبت معنی‌دار بود. این در حالی است که در بخش فقدان احساس لذت بی‌تفاوتی اجتماعی و توجه در هر دو گروه کنترل و مداخله فرض یکسان بودن میانگین نمرات کسب شده در سه نوبت پذیرفته می‌شود. این یافته با نتایج مطالعه Ciudad و همکاران همسو می‌باشد. در مطالعه Ciudad نیز اولانزاپین در مقایسه با مصرف رسپریدون بر عملکرد اجتماعی بیماران تاثیر مناسب‌تری داشت که نشان‌دهنده کم اثر بودن رسپریدون در درمان این مورد می‌باشد (۲۶).

سبب‌شناسی بیماری اسکیزوفرنی روشن نیست. عوامل زیستی، روانی و اجتماعی در آن نقش دارند که از جمله عوامل زیستی افزون بر وراثت، افزایش دوپامین، برخی پیام‌رسان‌های عصبی مانند سروتونین، نوراپی‌نفرین و آمینواسیدهای مهارتی هانند گاما‌آمینوبوتریک اسید و رادیکال‌های آزاد را می‌توان نام برد (۲۷ و ۲۸). در شرایط استرس اکسیداتیو، بدن توانایی نگهداری سطح رادیکال‌های آزاد را زیر سطح توکسیک ندارد و این امر آسیب سلولی را در پی دارد (۲۹). از طرفی مغز انسان دارای فسفولیپیدهای ضروری بی‌همتایی مانند اسیدلینولئیک می‌باشد که به استرس اکسیداتیو حساس هستند و نقش مهمی در انتقال سیگنال عصبی دارند. تخریب اسیدلینولئیک ممکن است سبب تغییراتی در پیام‌رسان‌های عصبی و سرانجام در دست‌بندی اطلاعات در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی شود (۳۰-۳۲).

آنتی‌اکسیدان‌ها نقش تعدیل‌کننده‌ای در پیشگیری از آسیب‌های سلول‌های مغزی به‌ویژه در افراد مسن ایفا می‌کنند. در این بین گیاه جینکوبیلوبا با دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدان باعث افزایش گردش خون در سطح میکروواسکولار می‌شود (۳۳).

مطالعات نشان داده که سطح superoxide desmutase (SOD) در بیماران اسکیزوفرنیک بالاست (۲۲) و به‌دنبال مصرف جینکوبیلوبا سطح این ماده کاهش می‌یابد. به‌علاوه SOD یک مکانیسم جبرانی در پاسخ به استرس اکسیداتیو می‌باشد (۳۴). علائم مثبت بیماران اسکیزوفرنیک با سطح دوپامین در سیستم لیمبیک و SOD در ارتباط است (۳۵). این در حالی است که فعالیت اپی‌نفرین و دوپامین با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در ارتباط است (۳۶). درمان با آنتی‌سایکوتیک‌ها موجب کاهش آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد در بیماران اسکیزوفرنیک می‌گردد (۳۷). بیماری اسکیزوفرنی ممکن است با تغییر در سیستم ایمنی همراه باشد. درمان با جینکوبیلوبا موجب افزایش عوامل ایمنی مانند اینترلوکین می‌شود

(۳۸) و بدین ترتیب جینکوبیلوبا دارای اثرات مثبت بر سیستم ایمنی بوده و آنتی‌اکسیدان‌های موجود در آن از طریق مکانیسم‌های مختلف در درمان بیماران اسکیزوفرنیک مؤثر است. به‌علاوه جینکوبیلوبا دارای مواد فلاونوئیدی است که توجیه‌کننده نقش آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد (۳۹). جینکوبیلوبا با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد موجب کاهش فعالیت سیستم دوپامینرژیک شده و بدین ترتیب موجب بهبود علائم مثبت این بیماران می‌گردد (۴۰). مصرف ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان بالقوه موجب کاهش شدت علائم مثبت در بیماران اسکیزوفرنیک می‌شود. این استنباط موجب این تفکر می‌شود که استرس اکسیداتیو می‌تواند در پاتولوژی بیماری اسکیزوفرنی نقش مؤثری داشته باشد و به مکانیسم‌های دفاعی مربوط به آن در بیماران اسکیزوفرنیک آسیب رساند (۴۱) و اثرات مصرف جینکوبیلوبا در مطالعه حاضر نیز با مکانیسم‌های مشابهی مطرح می‌باشد.

علائم منفی در بیماران اسکیزوفرنیک ریشه در مشکلات شناختی دارد (۴۲) و به‌نظر می‌رسد اساس اثربخشی جینکوبیلوبا در درمان علائم منفی این بیماران کاهش مشکلات شناختی آنها باشد. سیستم سروتونرژیک در علائم منفی بیماران اسکیزوفرنیک دخیل است (۲۲). در مطالعه Yao و همکاران اختلال در رادیکال‌های آزاد در ایجاد علائم منفی دخالت داشت (۴۳). مطالعه Shah و همکاران نشان داد جینکوبیلوبا موجب طبیعی شدن سطح سروتونین در مغز شده و بدین ترتیب بر علائم منفی بیماران اسکیزوفرنیک اثر گذار است (۴۴). در مطالعه Zhang و همکاران مصرف همزمان جینکوبیلوبا و هالوپریدول بر علائم منفی بیماران اسکیزوفرنیک مؤثرتر از مصرف هالوپریدول بود. این اثر احتمالاً به خواص جینکوبیلوبا در بهبود مشکلات شناختی بیماران مرتبط است (۲۲). در مطالعه Doruk و همکاران نیز مصرف همزمان جینکوبیلوبا و کلوزاپین در بیماران اسکیزوفرنیک در بهبود علائم منفی بیماران از کلوزاپین به تنهایی مؤثرتر بود؛ اما اثر کلی و اثر جینکوبیلوبا بر علائم مثبت بیماران تایید نشد (۴۵). این یافته با نتایج مطالعه حاضر در خصوص علائم منفی هم‌راستا و با نتایج مرتبط با علائم مثبت متفاوت است. Atmaca و همکاران نیز افزودن جینکوبیلوبا به رژیم درمانی الانزایم را در بهبود علائم بیماران اسکیزوفرنیک مؤثر یافتند (۲۱) که با نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا است.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان‌دهنده اثربخشی بیشتر درمان ترکیبی جینکوبیلوبا، رسپریدون و بی‌پریدین در کاهش علائم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن می‌باشد. هرچند با توجه به قطعی نبودن پاتوفیزیولوژی علائم مثبت و منفی در این بیماران اعلام مکانیسم دقیق این اثر امکان‌پذیر نیست؛ انجام مطالعات وسیع‌تر و

تشکر خود را از آن معاونت محترم، آقای دکتر محمود رفیعیان، آقای عبدالله محمدی، خانم دکتر فروزان گنجی و تمامی کارکنان پرتلاش بیمارستان سینا چونان اعلام می نمایند.

استفاده از ترکیبات و مواد مؤثر موجود در گیاه جینکوبیلوبا پیشنهاد می گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی (شماره ۶۲۷) مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد بود. نویسندگان مراتب

### References

1. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):399-409.
2. Stahl SM. Symptoms and circuits, part 3: schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jan;65(1):8-9.
3. Seeman MV. Symptoms of schizophrenia: normal adaptations to inability. *Med Hypotheses*. 2007;69(2):253-7.
4. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*. 1988 May;145(5):578-83.
5. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry*. 2005 Sep;66(9):1122-9.
6. Salize HJ, McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, et al. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. *Schizophr Res*. 2009 Jun;111(1-3):70-7.
7. Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Oct;15(7):2011-35.
8. Dickinson D, Harvey PD. Systemic hypotheses for generalized cognitive deficits in schizophrenia: a new take on an old problem. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):403-14.
9. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*. 2001 Jun;178: 506-17.
10. Hamer S, Haddad PM. Adverse effects of antipsychotics as outcome measures. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007 Aug;50:s64-70.
11. Bondy B, Spellmann I. Pharmacogenetics of antipsychotics: useful for the clinician? *Curr Opin Psychiatry*. 2007 Mar; 20(2):126-30.
12. Reddy R, Reddy R. Antioxidant therapeutics for schizophrenia. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Oct;15(7):2047-55.
13. Bitanihirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan; 35(3):878-93.
14. Chan K. Chinese medicinal materials and their interface with Western medical concepts. *J Ethnopharmacol*. 2005 Jan; 96(1-2): 1-18.
15. Yan FL, Zheng Y, Zhao FD. Effects of ginkgo biloba extract EGb761 on expression of RAGE and LRP-1 in cerebral microvascular endothelial cells under chronic hypoxia and hypoglycemia. *Acta Neuropathol*. 2008 Nov;116(5):529-35.
16. MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol*. 2002 Jun; 67(3):235-57.
17. Singh B, Kaur P, Gopichand, Singh RD, Ahuja PS. Biology and chemistry of Ginkgo biloba. *Fitoterapia*. 2008 Sep;79(6): 401-18.
18. van Beek TA, Montoro P. Chemical analysis and quality control of Ginkgo biloba leaves, extracts, and phytopharmaceuticals. *J Chromatogr A*. 2009 Mar; 1216(11): 2002-32.
19. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci*. 2008 Jan; 73(1):R14-9.
20. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R; GINDON Study Group. Ginkgo biloba extract EGB 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health*. 2009 Mar; 13(2):183-90.
21. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Kirtas O. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Dec;59(6):652-6.
22. Zhang XY, Zhou DF, Su JM, Zhang PY. The effect of extract of ginkgo biloba added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Feb;21(1):85-8.
23. Foruzandeh N, Akbari N, Kazemian A, Hassanpour Dehkordy A, Safdari F, Foruzandeh M, Deris F. [The effect of occupational therapy on positive and negative symptoms in schizophrenic patients]. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2007;9(3): 21-7. [Article in Persian]
24. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1990;24:73-88.
25. Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. *Ohio: Lexi-Comp*. 2001; pp:125-35.
26. Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, Gómez JC, Alvarez E. Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Dec; 30(8):1515-22.
27. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001 Apr; 25(3):463-93.
28. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci*. 2000 Oct;12(10):3721-8.
29. Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem*. 2000 Aug; 267(16):4904-11.
30. Altuntas I, Aksoy H, Coskun I, Cayköylü A, Akçay F. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Dec; 38(12):1277-81.

31. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct.* 2002 Jun; 20(2):171-5.
32. Pavlović D, Tamburić V, Stojanović I, Kocić I, Jevtović T, Đorđević V. Oxidativestress as marker of positivesymptoms in schizophrenia. *FACTA Universitatis.* 2002; 9(2):157-61.
33. Kubota Y, Tanaka N, Umegaki K, Takenaka H, Mizuno H, Nakamura K, et al. Ginkgo biloba extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level. *Life Sci.* 2001 Oct; 69(20):2327-36.
34. Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs.* 2003;17(1):47-62.
35. Butini S, Gemma S, Campiani G, Franceschini S, Trotta F, Borriello M, et al. Discovery of a new class of potential multifunctional atypical antipsychotic agents targeting dopamine D3 and serotonin 5-HT1A and 5-HT2A receptors: design, synthesis, and effects on behavior. *J Med Chem.* 2009 Jan; 52(1):151-69.
36. Lohr JB, Browning JA. Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31(1): 159-65.
37. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 2005 Aug; 30(8):1532-8.
38. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* 2006 Jan;81(2-3):291-300.
39. Köse K, Doğan P. Lipoperoxidation induced by hydrogen peroxide in human erythrocyte membranes. 1. Protective effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761). *J Int Med Res.* 1995 Jan-Feb; 23(1):1-8.
40. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Su JM, Cao LY. A double-blind, placebo-controlled trial of extract of Ginkgo biloba added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2001 Nov;62(11):878-83.
41. Zhang M, Zhao Z, He L, Wan C. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci.* 2010 Jan; 53(1):112-24.
42. Lyne J, Kelly BD, O'Connor WT. Schizophrenia: a review of neuropharmacology. *Ir J Med Sci.* 2004 Jul-Sep;173(3):155-9.
43. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2001;15(4):287-310.
44. Shah ZA, Sharma P, Vohora SB. Ginkgo biloba normalises stress-elevated alterations in brain catecholamines, serotonin and plasma corticosterone levels. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003 Oct; 13(5):321-5.
45. Doruk A, Uzun O, Ozşahin A. A placebo-controlled study of extract of ginkgo biloba added to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008 Jul; 23(4):223-7.

Archive

## Original Paper

# Effect of *Ginkgo biloba*, Risperidone and Biperiden regimen in chronic schizophrenia

Nikfarjam M (MD)<sup>1</sup>, Goodarzi I (MD)<sup>1</sup>, Parsai Arshad SH (MD)<sup>2</sup>  
Parvin N (MSc)\*<sup>3</sup>, Safdari-Dehcheshmeh F (MSc)<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor, Department of Psychiatry, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. <sup>2</sup>General physician, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

<sup>3</sup>Academic Instructor, Psychiatric Nursing, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. <sup>4</sup>Academic Instructor, Department of Midwifery, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

---

## Abstract

**Background and Objective:** Schizophrenia is a disorder characterized by a chronic recurrent course. Despite the availability of an ever-expanding range of typical and atypical antipsychotics, a substantial proportion of patients with schizophrenia show a partial or total lack of response to antipsychotic monotherapy. This study was done to evaluate the clinical effects of *Ginkgo biloba* as an adjunct to the Risperidone and Biperiden in the treatment of chronic schizophrenic patients.

**Materials and Methods:** This randomized clinical trial study was carried out on 60 chronic schizophrenic patients in Sina hospital Shahrekord, Iran during 2009-10. Schizophrenia was diagnosed by DSM-IV-TR criteria. Subjects were randomly divided into intervention and control groups. Two groups were matched according to the age, sex, education, duration of illness. Patients in interventional group received Risperidone up to 6mg/day, Biperiden 4mg/day and *Ginkgo biloba* 240 mg/day for 12 weeks. The control group received Risperidone up to 6mg/day and Biperiden 4mg/day for 12 weeks. The scales for assessment of positive symptoms (SAPS) and assessment of negative symptoms (SANS) were recorded in prior, 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> weeks. Data analyzed by using SPSS-15 and student t-test.

**Results:** The mean score of positive symptoms were 55.7±2.1 and 74.4±2.3 in interventional and control groups, respectively (P<0.05) after 12 weeks. The mean score of negative symptoms were 63±1.3 and 69.3±1.8 in interventional and controls, respectively (P<0.05) after 12 weeks.

**Conclusion:** This study suggested that the use of *Ginkgo biloba* as an adjunct to Risperidone and Biperiden was more effective than Risperidone with Biperiden regimen improving psychological condition of chronic schizophrenic patients.

**Keywords:** Schizophrenia, *Ginkgo biloba*, Risperidone, Biperiden, Symptoms

---

\* **Corresponding Author:** Parvin N (MSc), E-mail: np285@yahoo.com

Received 29 January 2011

Revised 13 July 2011

Accepted 28 August 2011