

بررسی اثربخشی افزودن سیپروهیتادین به ریسپریدون در کودکان مبتلا به اختلال اوتیستیک: کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده

عاطفه سلطانی فر^۱، فاطمه محرری^۱، آزاده سلطانی فر^۲

^۱ فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۲ پزشک عمومی و MPH، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان ابن سینا، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دکتر عاطفه سلطانی فر
E-mail: sultanifara@mums.ac.ir

وصول: ۹۰/۴/۲۰، اصلاح: ۹۰/۸/۲، پذیرش: ۹۰/۹/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: علائم اصلی در اختلال اوتیستیک رفتار، ارتباط اجتماعی و برخورد اجتماعی غیرطبیعی است. اختلال در تنظیم سطح سروتونین در کلیه اختلالات روانپزشکی و خصوصاً در اوتیسم مطرح می‌باشد. همچنین افزایش سطح سروتونین در ۴۰ درصد بیماران اوتیستیک دیده شده که تأییدکننده نقش هایپر سروتونینمی در این بیماران است. این مطالعه با کنترل دارونما و پیگیری ۸ هفته‌ای انجام شد و میزان تأثیر سیپروهیتادین به علاوه ریسپریدون با ریسپریدون و دارونما در این بیماران مورد مقایسه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی، کودکان بین ۳ تا ۱۱ ساله با تشخیص اختلال اوتیستیک مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی روانپزشکی کودکان دکتر شیخ و ابن‌سینا وارد طرح شده و به شیوه جایگزینی تصادفی به دو گروه ریسپریدون + سیپروهیتادین (الف) یا ریسپریدون + پلاسبو (ب) تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته به صورت دوسوکور و همراه با گروه کنترل تحت درمان قرار گرفتند. دوز مصرفی داروها در مورد ریسپریدون حداکثر ۲ میلی‌گرم در روز و در مورد سیپروهیتادین حداکثر ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز بود. بیماران قبل از شروع مطالعه و بعد از ۴ هفته و ۸ هفته درمان با مقیاس سنجش درخودماندگی کودکی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نمرات مقیاس درخودماندگی کودکی بعد از ۴ و ۸ هفته به ترتیب در گروه (الف) $40/26 \pm 2/9$ و $38/56 \pm 2/38$ و در گروه (ب) $40/2 \pm 3/31$ و $37/73 \pm 2/59$ بود. نتایج نشان داد که نمرات در هر گروه بعد از ۴ و ۸ هفته بهبود یافت ولی تفاوت بین دو گروه معنادار نبود ($F=0/29, df=1, P=0/867$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که ترکیب سیپروهیتادین با ریسپریدون تأثیری بیش از تأثیر ریسپریدون به تنهایی در درمان اوتیسم ندارد اما نیاز به مطالعات کنترل شده بیشتری وجود دارد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۹/ شماره ۱/ صص ۱۳-۶).

واژه‌های کلیدی: اختلال اوتیستیک؛ سیپروهیتادین؛ کودکان.

مقدمه

اختلال اوتیستیک یک تشخیص بالینی است که بر اساس معیارهای زیر تعریف می‌شود: نقص مداوم در ارتباط و رفتار اجتماعی متقابل، اختلالات ارتباطی، شناختی، رفتاری، علایق محدود و رفتارهای تکراری. علائم اوتیسم می‌تواند ماه‌ها و حتی در مواردی سال‌ها پس از یک دوره رشد نسبتاً طبیعی اتفاق بیفتد. در یک چهارم موارد، والدین گزارش می‌کنند که فرزندانشان در ابتدا کلمات معناداری را بیان می‌کرده‌اند اما بعد دچار اختلال تکلم شده‌اند. شروع اختلال به طور مشخص قبل از سه سالگی است. بسیاری از این کودکان در ظاهر سالم به نظر می‌رسند و ممکن است مشکل آن‌ها تا سنین مدرسه تشخیص داده نشود. برخی دیگر ممکن است به دلیل رفتارهای اوتیستیک شدید در سنین پایین‌تری تشخیص داده شوند. عوامل متعددی در سبب شناسی اوتیسم ذکر شده است که علل ژنتیک و وراثتی جزو مهم‌ترین آن‌ها هستند (۱).

شیوع اختلالات طیف اوتیسم در کشورهای پیشرفته بیشتر گزارش شده است؛ در آمریکا، ۵/۶ مورد در هر ۱۰۰۰ کودک گزارش شده است. این افزایش قابل توجه در شیوع این اختلال، بیشتر به تغییر در روش‌های تشخیص و گزارش‌دهی نسبت داده می‌شود تا این که یک افزایش بیولوژیک واقعی اتفاق افتاده باشد (۱).

در مقاله‌ای که در سال ۲۰۰۰ به بررسی اثر درمان دارویی روی بیماران اوتیستیک پرداخت، ذکر شده که قوی‌ترین و قابل ذکرترین تغییر غیرطبیعی نوروبیولوژیک در مبتلایان به اوتیسم، افزایش میزان سروتونین خون است و مداخلات دارویی با بلوک‌کننده‌های جذب مجدد سروتونین یا داروهای نورولپتیک آتی‌پیک که هم‌گیرنده‌های دوپامینی و هم‌گیرنده‌های سروتونین را بلوک می‌کند، می‌تواند از لحاظ کلینیکی مؤثر باشد (۲).

افزایش سروتونین پلاکتی در حدود ۴۰ درصد از جمعیت بیماران اوتیستیک دیده می‌شود که این یافته

نظریه "افزایش سروتونین خون" را به‌عنوان یک عامل بیماری‌زای احتمالی در این اختلال مطرح می‌نماید (۳). میزان سروتونین در مبتلایان به اوتیسم در یک سوم موارد بیش از نرمال است (۴،۵). در مطالعات مختلف، میزان شیوع سطح بالای سروتونین در بیماران اوتیسم از ۲۵ درصد (در مطالعه کوک در سال ۱۹۹۰) تا میزان ۷۰ درصد (در مطالعه لوی و پیچو ۱۹۷۰) متفاوت بوده است (۶). افزایش سطح سروتونین خون که ممکن است ناشی از افزایش جذب سروتونین باشد، می‌تواند به عنوان نشانگری از صفت و زمینه خانوادگی اوتیسم باشد. یعنی استعداد ژنتیکی مرتبط با بیماری را نشان دهد (۷).

تاکنون هیچ درمان دارویی علاج‌بخش برای این اختلال شناخته نشده است. داروهای مصرفی در این اختلال جهت برطرف نمودن و کاهش علامت‌هایی مانند جرح خویشتن، بی‌توجهی، پرخاشگری، رفتار قالبی و تکراری، پرفعالیتی و اختلال خواب استفاده می‌گردند. با توجه به این که شایع‌ترین اختلال نوروبیولوژیک یافت شده افزایش سروتونین در بیماران می‌باشد، مداخلات دارویی با SSRI و آنتی‌سایکوتیک‌های آتی‌پیک که بر هر دو گیرنده دوپامین و سروتونین مؤثر هستند، منافع درمانی دارند (۸).

داروهای آنتی‌سایکوتیک سنتی هالوپریدول با دوز پایین می‌توانند رفتارهای قالبی و تکراری و سراسیمگی و بیقراری را کاهش دهند و توانایی شرکت بیمار در برنامه‌های آموزشی را بیشتر کند (۴).

در مطالعات متعدد دو سوکور با کنترل دارونما یا تک‌درمانی به نقش مؤثر آنتی‌سایکوتیک‌های آتی‌پیک مانند کلوزاپین، ریسپریدون، اولانزاپین در کنترل علائم رفتاری، پرخاشگری، جرح خویشتن، رفتار تکراری و تحریک‌پذیری اشاره کرده‌اند.

تنها مطالعه در مورد مصرف سپروهپتادین به تنهایی، یک گزارش موردی می‌باشد که در آن از سپروهپتادین با دوز 20mg و 24mg به طور موفق در

درمان اختلالات رفتاری ۲ مورد نوجوان بیمار مبتلا به اوتیسم استفاده گردیده است (۹).

در مطالعه مک دوگل و همکاران، تأثیر درمانی ریسپریدون بر روی بچه ها و بالغین مبتلا به اختلالات نافذ رشد ارزیابی شده و مشخص شد که ریسپریدون با دوز $1/8 \pm 1$ mg/day بر روی علائم رفتاری برخی کودکان و مشکلات نافذ رشد مؤثر می‌باشد و باعث بهبودی در آن‌ها می‌گردد (۱۰).

در سال ۲۰۰۲، جیمز و همکاران به بررسی اثر ریسپریدون در درمان کودکان اوتیسمی ۵-۱۷ سال پرداخته و ۴۹ نفر تحت درمان با ریسپریدون و ۵۲ نفر تحت درمان پلاسبو به مدت ۸ هفته قرار گرفتند؛ نتایج حاصل شامل کاهش بی‌قراری در ۵۲/۹ درصد در گروه ریسپریدون در مقابل ۱۴/۱ درصد در گروه پلاسبو بود (۱۱).

وست در سال ۲۰۰۹ به بررسی مقالات ۱۰ سال گذشته در آمریکا در کودکان اوتیسمی سنین ۵ تا ۱۵ سال پرداخته و نتایج حاصل بیانگر آن بود که درمان دارویی، موفقیت متوسطی در درمان اوتیسم داشته و این داروها شامل مهارکننده‌های جذب سروتونین، ریسپریدون و داروهای ضدسایکوز دیگر بوده است (۱۲).

در سال ۲۰۰۲، آخوندزاده و همکاران به بررسی اثر سیپروهپتادین در درمان اختلالات اوتیستیک پرداختند و کودکان ۳-۱۱ سال را که از لحاظ کلینیکی تشخیص اوتیسم برای آن‌ها مسجل شده بود به دو گروه هالوپریدول و سیپروهپتادین و هالوپریدول و پلاسبو مدت ۸ هفته تقسیم شدند. دوزهای هالوپریدول و سیپروهپتادین به ترتیب حداکثر ۰/۰۵ و ۰/۲ میلی‌گرم بود (۱۳). بیماران در هفته‌های ۱ و ۲ و ۴ و ۶ و ۸ از نظر رفتارهای ناهنجار ارتباطی مورد ارزیابی قرار گرفتند؛ در گروه سیپروهپتادین بهبود ناهنجاری‌های ارتباطی در بیماران در مقایسه با گروه پلاسبو تفاوت معناداری نشان داد.

با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی، مطالعه حاضر به بررسی تأثیر درمان ترکیبی ریسپریدون و سیپروهپتادین در مقایسه با ریسپریدون و پلاسبو بر روی بیماران اوتیسمی به مدت ۸ هفته پرداخته است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دوسوکور با کنترل دارونما می‌باشد که در سال ۸۸-۸۷ در بیمارستان دکتر شیخ و ابن‌سینا در مشهد انجام شد. کودکان ۱۱-۳ ساله با تشخیص اختلال اوتیستیک (بر مبنای معیارهای ورود DSM-IV-TR) مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی کودکان دکتر شیخ و ابن‌سینا انتخاب شده و به شیوه جایگزینی تصادفی به دو گروه ۱۵ نفره ریسپریدون و سیپروهپتادین (۱) و ریسپریدون و پلاسبو (۲) به مدت هشت هفته درمانی تقسیم شدند. ریسپریدون با دوز ۰/۵mg شروع شده و به والدین آموزش داده شد که دوز را در روز چهارم به دو برابر افزایش دهند. پس از آن دوز دارو بسته به قضاوت بالینی روانپزشک و شرح حال خانواده، وجود عوارض جانبی تا حداکثر ۲mg افزایش یافت. سیپروهپتادین با دوز ۲ mg شروع شده و تا حداکثر ۰/۲ mg/kg در روز در طی یک هفته افزایش یافت.

این کودکان هیچ بیماری طبی شناخته شده‌ای مانند بیماری قلبی، کلیوی، کبدی یا تشنج کنترل نشده نداشته و هیچ داروی سایکوتروپ دیگری مصرف نمی‌کردند. معاینات و مصاحبه‌های پیگیری در یک وضعیت مکانی و محیطی ثابت در ساعت مشخص و ثابتی از روز و در طی ۳۰ دقیقه، توسط یک مشاهده‌کننده ثابت (فوق تخصص روانپزشکی اطفال) انجام می‌شد.

پس از تکمیل پرسشنامه دموگرافیک توسط والدین، همه کودکان قبل از شروع مطالعه و در پایان هفته چهار و هشت مطالعه با مقیاس ارزیابی درخودماندگی دوران کودکی (CARS) مورد بررسی قرار گرفتند. میزان

ریسپریدون و دارونما (ب) برای هشت هفته درمانی تقسیم شدند

میانگین سنی کودک در گروه تجربی $59/13 \pm 16/3$ ماه، در مادران $32/4 \pm 4/5$ سال و در پدران $36/53 \pm 4/73$ سال بود؛ در گروه کنترل، میانگین سنی کودکان $56/87 \pm 18/11$ ماه، مادران $29/53 \pm 3/99$ سال و پدران $34/53 \pm 3/9$ سال بود که در دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت ($P > 0/05$). در هر دو گروه، ۱۳ پسر (۸۶٪) و دو دختر (۱۳٪) حضور داشتند و توزیع جنسیت در دو گروه همگن بود ($P = 1$).

از نظر توزیع فراوانی رتبه تولد در گروه تجربی به ترتیب ۸۰ درصد و ۲۰ درصد رتبه اول و دوم تولد را داشتند؛ در گروه کنترل، به ترتیب ۸۰ درصد، ۱۳٪ و ۷٪ درصد رتبه اول، دوم و سوم تولد را داشتند. آزمون من-ویتنی نشان داد که رتبه تولد کودکان در دو گروه تفاوت معناداری ندارد ($P = 0/967$).

سطح تحصیلات مادران در گروه A ۲۰ درصد زیر دیپلم، ۶۰ درصد دیپلم، ۲۰ درصد لیسانس و در گروه B ۲۰ درصد زیر دیپلم، ۶۶٪ درصد دیپلم و ۱۳٪ درصد لیسانس بود؛ آزمون من-ویتنی نشان داد که از نظر سطح تحصیلات مادران در دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت ($P = 0/806$). در مورد سطح تحصیلات پدران نیز تفاوت معناداری در دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/653$).

کاهش در نمرات این مقیاس نسبت به میزان پایه جهت ارزیابی پاسخ درمانی در نظر گرفته شد. عوارض دارویی طبق چک لیست در ابتدا و نیز در هفته‌های ۴ و ۸ ارزیابی گردید.

در صورت عدم مراجعه بیمار و والدین در زمان معین توسط تلفن و آدرس پیگیری انجام می شد. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی، پس از توضیح کامل طرح و هدف از اجرای آن، فرم رضایت‌نامه آگاهانه توسط والدین بیمار تکمیل گردید. در درمان اصلی، دخالتی ایجاد نشده و داروی کمکی به درمان اضافه شده است که دارویی ایمن است و عارضه قابل توجهی ندارد.

نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون فیشر و آزمون تی مستقل و من‌ویتنی برای داده‌های کمی از نظر وجود یا عدم وجود اختلاف آماری معنادار، با در نظر گرفتن ($P < 0/05$) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها

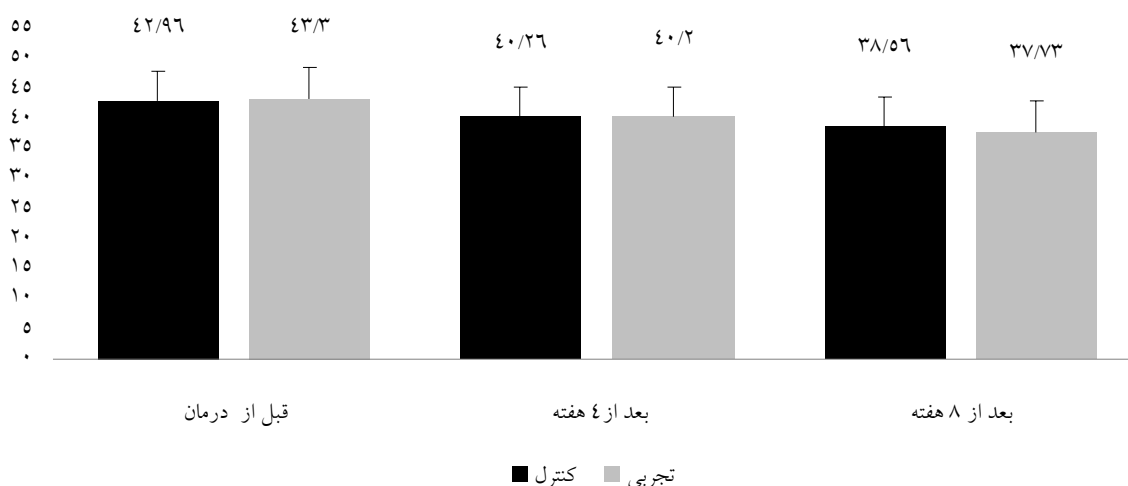
تعداد ۳۰ کودک ۱۱-۳ ساله با تشخیص اختلال اوتیستیک (بر مبنای معیارهای ورود DSM-IV-TR) مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی کودکان دکتر شیخ و ابن سینا انتخاب شده و به شیوه جایگزینی تصادفی به دو گروه ۱۵ نفره ریسپریدون و سیپروهپتادین (الف) و

جدول ۱: میانگین مجموع شاخص‌ها قبل و پس از مصرف دارو به تفکیک دو گروه

P	گروه ب		گروه الف		عوارض دارویی
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
0/7	۶۶/۷	۱۰	۵۳/۳	۸	شکایت از عوارض دارویی
	۳۳/۳	۵	۴۶/۷	۷	عدم شکایت
	۱۰۰/۰	۱۵	۱۰۰/۰	۱۵	کل

جدول ۲: میانگین مجموع شاخص‌ها قبل و پس از مصرف دارو به تفکیک دو گروه

زمان	گروه الف		گروه ب	
	میانگین + انحراف استاندارد		میانگین + انحراف استاندارد	
قبل از درمان	$42/96 \pm 3/63$		$43/3 \pm 3/7$	
بعد از ۴ هفته	$40/26 \pm 2/9$		$40/2 \pm 3/31$	
بعد از ۸ هفته	$38/56 \pm 2/38$		$37/73 \pm 2/59$	
اثر دارو	$P < 0/001$	$d.f = 1$	$F = 5278$	
اثر نوع دارو	$P = 0/867$	$g.f = 1$	$F = 0/02$	



نمودار ۱: میانگین مجموعه شاخص‌ها قبل و بعد از مداخله به تفکیک دو گروه

بحث

با توجه به تحقیقات انجام شده در زمینه مسیره‌های بیوشیمیایی و تأثیر آن‌ها در روابط اجتماعی و رفتار، این انتظار وجود داشت که با تأثیر بر این راه‌ها می‌توان درمان‌های مؤثرتر اختلال اوتیستیک را به وجود آوریم. متأسفانه در طول دهه‌های گذشته، پیشرفت چشم‌گیری در این زمینه به وجود نیامده است.

در این مطالعه، تأثیر افزودن سپروهیتادین که یک آگونیست 5HT₂ است، در درمان اختلال اوتیستیک مورد ارزیابی قرار گرفت و بررسی‌ها نشان داد که ترکیب سپروهیتادین و ریسپریدون نسبت به مصرف ریسپریدون به علاوه پلاسبو در کاهش سریع علائم، تفاوت چندانی با هم ندارند. با توجه به این‌که در دو گروه مورد بررسی از نظر سن و جنس و شدت اختلال و همچنین سطح تحصیلات والدین تفاوت چندانی وجود نداشت، می‌توان نتیجه گرفت که تأثیر سپروهیتادین در این درمان‌ها تفاوت معنادار ایجاد نکرده ولی در هر گروه، ریسپریدون در روند درمان مؤثر بوده است. در مطالعه حاضر، میانگین سنی کودکان در گروه الف $59/13 \pm 16/3$ ماه و در گروه ب $56/87 \pm 18/11$ ماه بوده است؛ در حالی که در مطالعه آخوندزاده (۱۳)، سن متوسط بیماران در گروه تجربی

شاخص‌های مقیاس سنجش درخودماندگی کودکی شامل ارتباط با مردم، تقلید پاسخ هیجانی، حرکات بدنی، به کارگیری اشیاء، انطباق با تغییر، پاسخ دیداری، پاسخ شنیداری پاسخ و به کارگیری حس لامسه، چشایی و بویایی، ترس یا ناآرامی، ارتباط کلامی، ارتباط غیرکلامی، سطح فعالیت، سطح و ثبات پاسخ عضلانی و برداشت کلی می‌باشد، نتایج آزمون من‌ویتنی نشان داد که بین تغییرات هیچ یک از شاخص‌ها در دو گروه، تفاوت معناداری وجود ندارد به جز تغییرات در «ارتباط کلامی» پس از چهار هفته که در دو گروه معنادار می‌باشد ($P=0/02$).

شکایت والدین از عوارض دارویی در گروه کنترل ۶۶/۷ درصد و در گروه تجربی ۵۳/۳ درصد بود. نتیجه آزمون من‌ویتنی نشان داد که شکایت والدین از عوارض دارویی در دو گروه، تفاوت معناداری ندارد ($P=0/07$) جدول شماره (۱).

نتایج آزمون طرح اندازه‌های تکراری نیز نشان می‌دهد که دارو در روند بهبودی تأثیر داشته است اما تفاوت معناداری بین دو گروه دارویی وجود ندارد ($P=0/867$ و $P<0/001$) جدول شماره (۲).

۶/۴۰ و در گروه کنترل ۶/۹۰ بوده است که اختلاف معنادار نبوده و همانند مطالعه حاضر، طیف سنی بین ۳ تا ۱۱ سال بوده است. در مطالعات دیگر نیز طیف سنی متفاوت بوده است، مانند مطالعه جیمز که طیف سنی بین ۵ تا ۱۷ سال بوده است و تفاوت سنی در نتیجه درمان این اختلال تأثیری نداشته است.

از نظر جنسیتی، میزان پسرها در مطالعه حاضر ۸۶ درصد بود در حالی که در مطالعه آخوندزاده ۶۰ درصد پسر بودند. نتایج مطالعه حاضر مشابه سایر مطالعات می باشد، که نشان می دهد که جنس و سطح تحصیلات پدر و مادر و همچنین رتبه تولد در مورد درمان این اختلال تأثیر چشمگیری نداشته است.

در مطالعه آخوندزاده، تفاوت معنادار در نتایج درمانی در استفاده از ترکیب هالوپریدول و سپروهپتادین در مقایسه با هالوپریدول به علاوه پلاسبو به دست آمد؛ در حالی که در مطالعه حاضر تأثیر ریسپریدون و سپروهپتادین نسبت به استفاده از ریسپریدون به علاوه پلاسبو تفاوتی در سیر درمان ایجاد نکرد. توجیه احتمالی این است که هالوپریدول یک دوپامین بلوکر می باشد و اضافه کردن سپروهپتادین که یک آنتاگونیست سروتونین می باشد، اثرات درمانی آن را تقویت می کند ولی ریسپریدون هر دو خاصیت دوپامین و سروتونین بلوکر را به تنهایی دارا می باشد و اضافه کردن سپروهپتادین تأثیر چندانی ایجاد نمی کند.

در مطالعه حاضر، در برخی شاخص ها گروه تجربی پاسخ بهتری به درمان دادند: در مدت ۴ هفته درمان، تقلید کردن و به کارگیری اشیاء در گروه تجربی بهبود قابل توجهی نسبت به گروه کنترل نشان داد؛ در طول ۸ هفته درمان، به کارگیری اشیاء و ارتباط غیرکلامی در گروه تجربی بهبود بیشتری یافت؛ در سایر شاخص ها تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد.

در مطالعه ای که توسط آندرسون و همکاران به شکل دوسوکور با دارونما کنترل شد، کاهش چشمگیری

در علایم رفتاری و بهبود بالینی ۶۰ بیمار اوتستیک دیده شد. هالوپریدول باعث تسهیل بستری در حفظ و یادگیری های افتراقی در آزمایشات گردید. هیچ عارضه جانبی در دوز درمانی (طیف ۰/۵ - ۰/۳) دیده نشد (۱۴).

در مطالعه کل دوگل و همکارانش که تأثیر درمانی ریسپریدون بر روی کودکان با اختلالات نافذ رشد به صورت آینده نگر را بررسی کردند، نشان دادند که ریسپریدون با دوز ۱-۱/۸ mg/d می تواند بر روی علایم رفتاری آزاردهنده در این کودکان مؤثر باشد (۱۰).

در مقاله مروری سال ۲۰۰۸، کائیتانو و اسکاندورا در مورد درمان اوتیسم با ریسپریدون عنوان نمودند که ریسپریدون به طور متوسط در بهبود علایم و اختلالات ارتباطی و اجتماعی مؤثر می باشد (۱۵).

نتایج مطالعات مذکور نیز همانند مطالعه حاضر تأثیر ریسپریدون و هالوپریدول را در بهبود علایم اختلالات اوتیستیک تأیید نموده است، با این تفاوت که داروی دیگری همراه ریسپریدون و هالوپریدول در این مطالعات مورد استفاده قرار نگرفته است.

همچنین در مطالعه حاضر، ما شایع ترین عارضه دارویی خواب آلودگی بود، در حالی که در مطالعه آخوندزاده و همکاران افزایش اشتها، یبوست و خواب آلودگی به ترتیب شایع ترین عوارض بودند؛ عوارض دارویی در دو گروه تفاوت معناداری با هم نداشتند. در سایر مطالعات نیز عوارض دارویی مربوط به ریسپریدون مختصر بوده و عمدتاً خواب آلودگی و افزایش وزن می باشد که همسو با مطالعه حاضر است (۱۶).

محدودیت های مطالعه حاضر، شامل تعداد کم بیماران و دوران پیگیری درمانی کوتاه می باشد که انجام مطالعات دیگری با حجم نمونه بالاتر جهت اطمینان بیشتر از صحت نتایج به دست آمده و همچنین مطالعات دیگر با مدت زمان طولانی تر جهت بررسی بیشتر اثر درمان ضروری می باشد. به نظر می رسد هنوز خلاء قابل توجهی

تشکر و قدردانی

از حمایت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و خانواده‌های کودکان اوتیستیک که در این پژوهش شرکت نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از زحمات خانم دکتر سمیه صباغیان در اجرای پژوهش بسیار سپاسگزاریم. لازم به ذکر است این مطالعه با کد ثبت IRCT201101105280N3 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی (IRCT.ir) به ثبت رسیده است.

در درمان اوتیسم وجود دارد که باید با مطالعات و بررسی‌های بیشتر و توجه بر نتایج حاصل از آن‌ها راه را برای درمان هرچه بهتر این بیماران فراهم نمود. به‌طور کلی، نتایج به‌دست آمده نشان داد که ترکیب سیپروهیپتادین و ریسپریدون تأثیری بیش از ریسپریدون به تنهایی در درمان اختلال اوتیستیک ندارد.

References

1. Kaplan HI, sadock BJ. Synopsis of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott William and wilkins; 2003.
2. Buitelaar JK, Willemsen-swinkels SH. Medication treatment in subjects with autistic spectrum disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2000; 9 (supple 1): I85-97
3. Aman MG, singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for assessment of treatment effects. AM J Ment Defic. 1985; 89(5):485-91
4. Fom bonne E. Is there an epidemic of autism? Pediatrics. 2001; 107(2): 411-2
5. Hunsinger DM, Nguyen T, Zebraski SE, Raffa RB. Is there a basis for novel pharmacotherapy of autism? Life Sci. 2000 25; 67(14): 1667-82.
6. Ritvo ER, Yuwiler A, Geller E, Ornitz EM, Saeger K, plotkin S. Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. Arch Gen Psychiatry. 1970; 23(6):566-72
7. Tachimori H, Osada H, Kurita H. Childhood Autism Rating Scale- Tokyo Version for screening pervasive developmental disorders. Psychiatry Clin Neurosci. 2003; 57(1):113-8
8. Rolf LH, Haarmann FY, Grotemeyer KH, Kehrer H. Serotonin and amino acid content in Platelets of autistic children. A prospective study. Psychopharmacol Bull. 1988; 24(2): 251-5.
9. Gudarzi SS, Yasamy M, Akhondzadeh S. Cyproheptadine in treatment of autism. Eur Psychiatry. 2002; 17(4):230-1
10. McDougal CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH. et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open- label study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36(5):685-93.
11. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with Autism and Serious Behavioral Problems. N Engl J Med. 2002 1;347(5):314-21
12. West L, Waldrop J, Brunssen S. Pharmacologic treatment for the core deficits and associated symptoms of autism in children. J Pediatr Health Care. 2009; 23(2):75-89.
13. Akhondzadeh S, Erfani S, Mohammadi MR, Tehrani-Doost M, Amini H, Gudarzi SS, et al. Cyproheptadine in the treatment of autistic disorder: a double- blind placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther. 2004; 29(2): 145-50.
14. Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. AM J Psychiatry. 1984; 141(10):1195-202.
15. Canitano R, Scandurra V. Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008; 4(4):723-30.
16. Miller CH, Hummer M, Pscha R, Fleischhacker ww. The effect of ritanserin on treatment-resistant neuroleptic induced akathisia: case reports. Prog Neuropsychopharmacol Biol psychiatry. 1992;16(2):247-51

Efficacy of Adding Cyproheptadine to Risperidone in Children with Autistic Disorder: A Randomized Controlled Clinical Trial

Soltanifar A., MD

Child and Adolescent Psychiatrist, Center for Psychiatry and Behavioral Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Moharreri F., MD

Child and Adolescent Psychiatrist, Center for Psychiatry and Behavioral Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Soltanifar A., MD, MPH

General Practitioner, MPH, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received:11/07/2011, Revised:24/10/2011, Accepted:20/12/2011

Correspondence:

Dr. Atefeh Soltanifar, Ebn-e Sina Hospital, Center for Psychiatry and Behavioral Sciences, Mashhad, Iran.
E-mail: soltanifara@mums.ac.ir

Abstract

Background: The core symptoms of autism are abnormalities in social interaction, communication, and behavior. The involvement of 5-HT has been suggested in neuropsychiatric disorders and particularly in autistic disorder.

Material and Methods: The aim of this study was to assess the efficacy of cyproheptadine, a 5-HT₂ antagonist, in the treatment of autistic disorder. In this double-blind, placebo-controlled trial, we assessed the effects of cyproheptadine plus risperidone in the treatment of autistic disorder.

: Thirty children between the ages of 3 and 11 years (inclusive) with a DSM-IV-TR clinical diagnosis of autism referred to the child psychiatry clinics at Sheikh and Ebn-e Sina hospitals, Mashhad, were recruited. The children presented with severely disruptive symptoms related to autistic disorder. Patients were randomly allocated to cyproheptadine + risperidone (Group A; 15 patients) and risperidone + placebo (Group B; 15 patients) for an 8-week, double-blind, placebo-controlled study. The doses of risperidone and cyproheptadine were titrated up to 2 mg/day and 0.2 mg/kg/day, respectively. Patients were assessed at baseline and after 4 and 8 weeks of starting medications.

Results: The Childhood Autism Rating Scale scores after 4 and 8 weeks were 40.26 ± 2.9 and 38.56 ± 2.38 in group A and 40.2 ± 3.31 and 37.73 ± 2.59 in group B, respectively. The scores improved in both groups, but the difference between them was not significant ($F=0.029$, $d.f=1$, $p=0.867$).

Conclusion: The results suggest that the combination of cyproheptadine with risperidone is not more effective than risperidone alone. However, the results need confirmation by a larger randomized controlled trial. (*Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, Volume 19, Number 1, pp.6-13*).

Key words: Autistic Disorder; Cyproheptadine; Child.