

بررسی تاثیر افزودن اسیدهای چرب امگا-۳ به رژیم درمانی ضد جنون بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بر علائم مثبت و منفی

* دکتر علی منطقی^۱، دکتر لاله کوهستانی^۱، دکتر الهام سالاری^۳

^۱استادیار گروه روان پزشکی، ^۲دستیار روان پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ^۳دستیار فوق تخصصی روان پزشکی اطفال

خلاصه

مقدمه: با شناخت اسیدهای چرب امگا-۳ و نقش های متعدد آن در بیولوژی سلول و عملکرد نورون ها و از طرف دیگر فرضیه هایی مبنی بر نقش این مواد در پاتوژنز و درمان اسکیزوفرنی بر آن شدیم که در این کار آزمایی بالینی اثرات اسیدهای چرب امگا-۳ را بر روی علائم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بررسی نمائیم.

روش کار: این مطالعه یک کار آزمایی بالینی دوسوکور پلاسبو- کنترل می باشد که بر روی ۱۰۶ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی بستری در بیمارستان این سینای مشهد در سال ۸۶-۸۵ انجام شده است. بیماران با تشخیص اسکیزوفرنی (بر اساس معیارهای DSM-IV-TR) به روش تصادفی ساده بین دو گروه امگا-۳ و دارونما تقسیم شدند. گروه امگا-۳ در طی مدت ۶ هفته تحت درمان با ریسپریدون تا حداکثر ۶ میلی گرم و ۳ گرم امگا-۳ و گروه دارونما در این مدت تحت درمان با دوزهای مشابه ریسپریدون و دارونما قرار داشتند. ارزیابی علائم مثبت و منفی بیماران با آزمون PANSS در هفته صفر، سه و شش و بررسی عوارض حرکتی و دارویی در هفته سه و شش با آزمون AIMS انجام شد. بررسی تغییرات آزمون PANSS در هفته های صفر، ۳ و ۶ در هر دو گروه با آزمون آماری فریدمن^۱ و مقایسه بین دو گروه با آزمون T انجام شد.

نتایج: دو گروه (۴۳ نفر در گروه امگا-۳ و ۴۴ نفر در گروه دارونما) از نظر سن، نسبت جنسی، تحصیلات، مدت ابتلا، تعداد بستری های قبلی تفاوت معنی داری نداشتند. نمرات مقیاس های تست PANSS در هفته صفر، سه و شش در بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

بحث: در این مطالعه، اسیدهای چرب امگا-۳ در کاهش علائم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در طی مدت ۶ هفته بر دارونما ارجحیتی نداشت. **واژه های کلیدی:** اسیدهای چرب امگا-۳، علائم مثبت، علائم منفی، اسکیزوفرنی

^۱. Friedman

مقدمه

جهت درمان از انواع داروهای ضد جنون استفاده شده که البته اثرات آن ها مخصوصا در رفع علائم منفی بیماران محدود بوده است. به علاوه این داروها عوارض متعددی از جمله اختلالات حرکتی، چاقی و دیابت دارند (۵،۴). بنابراین درمان های موثرتری جهت بیماران اسکیزوفرنیک مورد نیاز است (۶). با پیشرفت علم در زمینه شناخت مکانیسم عمل داروها درمان های دارویی جدیدی برای اسکیزوفرنی پیشنهاد شده است. از جمله این داروها آگونست های نسبی گیرنده D2 دوپامین، فرآورده های گلو تاما ترژیک، استروژن و اسیدهای چرب امگا-۳ می باشند (۷).

اسکیزوفرنی یکی از عمده ترین اختلالات روان پزشکی است که قریب به یک درصد جمعیت انسانی به آن مبتلا هستند. هیچ کدام از طبقات اجتماعی از ابتلا به آن مصون نیستند. اکثر بیماران با سیری رو به تباهی نیاز به درمان و مراقبت دائمی پیدا می کنند (۱). این بیماری خود را به صورت دو دسته از علائم نشان می دهد: علائم مثبت شامل توهم، هذیان، افکار و رفتار آشفته و علائم منفی شامل عاطفه کند، فقر کلام، بی ارادگی و نقص در رفتار هدفمند، که از علل اصلی ناتوانی این بیماران محسوب می شود (۲،۳).

*آدرس مؤلف مسئول: مشهد- بلوار حر عاملی- نرسیده به میدان بوعلی-

بیمارستان روان پزشکی ابن سینا

تلفن تماس: ۰۵۱۱-۷۱۱۲۷۲۱ Email: Manteghiy@yahoo.com

تاریخ وصول: ۸۶/۷/۲۲ تاریخ تایید: ۸۶/۱۰/۱۵

علائم سایکوتیک بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی استفاده شده است. در یکی از این مطالعات که توسط دکتر پیت و همکارانش انجام شده است در مدت سه ماه بهبود ۲۵٪ در نمرات PANSS بیماران دریافت کننده امگا-۳ را در مقایسه با گروه دارونما نشان داد (۱۹،۱۸).

در تحقیق دیگری از این سری مطالعات تأثیر دوزهای ایکوزاپنتانویک اسید در بیماران گیرنده انواع ضد جنون های تیپیک و آتیپیک بررسی گردید که بهبود نمرات PANSS تنها در گروه گیرنده امگا-۳ و کلوزاپین گزارش شد و گروه های گیرنده ضد جنون های تیپیک و آتیپیک به غیر از کلوزاپین به وسیله امگا-۳ بهبود معناداری را نشان ندادند (۲۰).

مرور مطالعات گذشته و متناقض بودن نتایج، نقش آسید های چرب امگا-۳ در درمان اسکیزوفرنی را همچنان ناشناخته نگه داشته است. از طرف دیگر فقدان درمان کامل جهت پوشاندن تمام علائم این اختلال و کنترل سیر رو به تباهی این بیماری که معمولاً در سنین جوانی به آن مبتلا می گردند، ما را بر آن داشت که مطالعه ای در این زمینه جهت کمک به شناخت درمان های جدید این بیماری انجام دهیم (۲۱).

روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور پلاسبو-کنترل می باشد که بر روی ۱۰۶ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی انجام شده است. البته به علت طولانی شدن مدت بستری ۲۰ نفر از بیماران با رضایت شخصی از بیمارستان ترخیص و از مطالعه خارج شدند، ۱ نفر از بیماران گروه امگا-۳ نیز به علت عدم کنترل سایکوز و بی قراری با داروهای مجاز طرح و نیاز به شروع ضد جنون تریقی از مطالعه حذف شد و نهایتاً مطالعه با ۸۵ بیمار انجام شد. حجم نمونه بر اساس مطالعات مشابه انجام شده، تعیین گردید. این مطالعه از فروردین ماه ۸۵ در بیمارستان این سینای مشهد شروع و در تیرماه ۸۶ به اتمام رسید. روش انتخاب بیماران به دین صورت بوده است که با روش نمونه گیری ساده، بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که در این بیمارستان بستری می شدند و تشخیص آنان براساس معیارهای DSM - IV- TR توسط دو روان پزشک تأیید می شد،

با شناخت اسیدهای چرب امگا-۳ و نقش های متعدد آن در بیولوژی سلول و عملکرد نورونی از جمله تغییرات سیلان غشاء، تشکیل و فعالیت پروتئین های غشائی مانند گیرنده های نوروترانسمیتری و از طرف دیگر فرضیه هایی مبنی بر نقش این تغییرات بیولوژیک به عنوان جزئی از سبب شناسی اختلالات روان پزشکی محققین مطالعات وسیعی را برای یافتن جایگاه این مکمل ها در درمان اختلالات روان پزشکی از جمله اسکیزوفرنی به انجام رسانده اند (۹،۸).

از اواخر ۱۹۸۰ این مطلب مورد توجه قرار گرفت که غلظت اسیدهای چرب امگا-۳ در پلاسما و غشاء گلبول های قرمز بیماران اسکیزوفرنیک کاهش یافته است. همچنین متابولیسم غیرطبیعی فسفولیپیدهای مغزی و افزایش سطح آنزیم فسفولیپاز A₂ در این بیماران نشان داده شده است (۱۰-۱۲). به علاوه کاهش اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ در قشر اوربیتوفرونتال بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به روش کروماتوگرافی تأیید گردید (۱۳).

در سال های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۲ دو مطالعه پلاسبو-کنترل بر روی بیماران اسکیزوفرنی انجام شد. در مطالعه اول که بر روی ۸۷ بیمار انجام شده بود روزانه ۳ گرم ایکوزاپنتانویک اسید EPA^۱ به مدت ۱۶ هفته به رژیم دارویی ضد جنون آن ها اضافه گردید. این بیماران قبل از ورود به مطالعه علائم باقیمانده را علیرغم درمان کافی با ضدجنون داشتند. در نهایت تفاوتی بین دو گروه در علائم مثبت، منفی، خلق و شناخت دیده نشد (۱۴-۱۶).

در مطالعه دوم ۴۰ بیمار اسکیزوفرنی با علائم مقاوم بعد از دریافت ۶ ماه ضدجنون، به مدت ۱۲ هفته روزانه ۳ گرم EPA تجویز شد و برخلاف نتایج مطالعه سال ۲۰۰۱ مشاهده شد که گروه دریافت کننده EPA کاهش معناداری در علائم مثبت و منفی و نمره دیسکیزی داشتند (۱۷).

اخیراً تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ در یک سری مطالعات مداخله ای کنترل شده دو سوکور مورد ارزیابی قرار گرفته است. همه این مطالعات از آزمون PANSS^۲ جهت ارزیابی شدت

1. Eicosapentanoic Acid

2. Positive and Negative Symptom of Schizophrenia

روان شناس انجام دهنده آزمون PANSS و پزشک تکمیل کننده آزمون عوارض دارویی از نوع درمان انجام شده برای بیماران اطلاعی نداشتند و بدون رؤیت پرونده بیماران و براساس اسامی ارجاع شده، تنها آزمون ها را تکمیل می نمودند. پزشک درمانگر بیمار در طی ۶ هفته بستری و خود بیمار نیز از نوع درمان انجام شده اطلاعی نداشتند. بیمار یا قیم قانونی وی هر زمان از مطالعه که از ادامه همکاری منصرف می شدند حق خروج از مطالعه را داشت.

روش های آماری

برای ارزیابی همسان بودن دو گروه از نظر سن، جنس، تعداد بستری، سن اولین بستری و مدت ابتلا از آزمون t و کای اسکویر استفاده شد. بررسی تغییرات تست PANSS در هفته های صفر، سه و شش در هر گروه با تست ^۳ انجام شد. برای مقایسه تست های PANSS صفر، سه و شش از تست t استفاده شد. ابزار آماری در این مطالعه نرم افزار SPSS بود.

نتایج

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه (۸۵ نفر) ۳۸/۱۹ با انحراف معیار ۱۰/۲۳ سال بود. میانگین سنی در گروه امگا-۳، ۳۷/۳۸ سال و در گروه دارونما ۳۹/۰۳ سال بود و از این لحاظ دو گروه اختلاف معنی داری با هم نداشتند ($t=0/700$ $P=0/48$). در کل بیماران، ۷۶ نفر مرد بودند که ۳۹ نفر در گروه امگا-۳ و ۳۷ نفر در گروه دارونما قرار داشتند و ۹ نفر زن بودند که از این تعداد ۳ نفر در گروه امگا-۳ و ۶ نفر در گروه دارونما مطالعه را به پایان رساندند. این دو گروه از لحاظ توزیع جنسی نیز با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشتند ($X^2=0/483$ $P=0/48$). از این ۸۵ بیمار ۱۵/۵ درصد (۱۴ نفر) بی سواد، ۲۸/۶ درصد (۲۴ نفر) تحصیلات ابتدائی، ۲۸/۶ درصد (۲۴ نفر) تحصیلات راهنمایی و ۲۷/۴ درصد (۲۳ نفر) تحصیلات متوسطه و بالاتر داشتند. ۶۱۰ نفر از بیماران این مطالعه سابقه خانوادگی بیماری مشابه در خانواده را ذکر می کردند و بقیه فاقد این سابقه بودند.

بعد از پر کردن فرم رضایت نامه توسط قیم قانونی وارد مطالعه می شدند. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام مطالعه را مورد تأیید قرار داده بود.

پس از تکمیل فرم اطلاعات دموگرافیک بیماران به طور تصادفی در یکی از دو گروه دریافت کننده امگا-۳ یا دارونما قرار می گرفتند. در بدو ورود آزمون PANSS توسط روان شناس طرح انجام و این آزمون مجدداً در هفته سوم و ششم مطالعه تکرار می شد.

آزمون PANSS یک وسیله ارزیابی علائم مثبت و منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می باشد و شامل ۸ مقیاس علائم مثبت، علائم منفی، آسیب روانی عمومی، بی رمقی، اختلال تفکر، فعال سازی، سوءظن و افسردگی است. این آزمون حاوی ۳۳ سؤال بوده و بر اساس یک مطالعه بالینی نیمه ساختار یافته و سایر منابع اطلاعاتی شامل گزارش پرستاری و خانواده بیمار تکمیل می گردد (۲۲).

تنها داروی ضد جنون مجاز مورد استفاده در دو گروه ریسپریدون بود که با دوز ۲ میلی گرم در روز شروع می شد و افزایش آن بسته به تحمل بیمار و با نظر درمانگر مربوطه تا حداکثر ۸ میلی گرم در روز ادامه می یافت.

شروع امگا-۳ و دارونما که به شکل پرل های شفاف زرد رنگ تهیه شده بود به صورت یک پرل در روز اول و افزایش روزانه آن تا سه پرل در روز، طی روز دوم و سوم و ادامه درمان تا شش هفته با همان دوز صورت می گرفت.

پرل یک گرمی امگا-۳ حاوی ۲۰۰۰ میلی گرم روغن ماهی، ۳۶۰ میلی گرم اسید ایکوزاپنتانویک و ۲۴۰ میلی گرم اسیددوکوزا هگزانتیک^۱ (DHA) بود. تست AIMS^۲ و عوارض دارویی توسط یک رزیدنت روان پزشکی غیر وابسته به تحقیق در هفته سوم و ششم انجام می شد.

داروهای مجاز در طی مطالعه لورازپام خوراکی با دوز حداکثر ۴ میلی گرم در روز در صورت بروز بی قراری و بی پریدن حداکثر ۶ میلی گرم در روز در صورت بروز عوارض خارج هرمی بود.

1. Docosahexanoic Acid

2. Abnormal Involuntary Movement scale

3. Friedman

میانگین تعداد بستری های قبلی در بیماران گروه امگا-۳، ۶/۳۵ دفعه (انحراف معیار ۳/۶۲) و در بیماران گروه دارونما ۶/۶۲ دفعه (انحراف معیار ۳/۶۵) بود. میانگین سن اولین بستری در گروه امگا-۳، ۲۵/۶۹ سال (انحراف معیار ۱۰/۰۴) و در گروه دارونما ۲۶/۶۶ سال (انحراف معیار ۷/۳۷) بود. میانگین مدت ابتلا (مدت زمان گذشته از شروع بیماری) در گروه امگا-۳، ۱۴/۱۵ سال (انحراف معیار ۸/۳۰) و در گروه

دارونما ۱۵/۷۶ (انحراف معیار ۸/۶۷) بود. اختلاف معنی داری بین دو گروه از لحاظ تحصیلات ($P=0/38$ ، $X^2=0/25$)، وجود سابقه بیماری مشابه در خانواده ($P=0/50$ ، $X^2=0/338$)، میانگین تعداد بستری های قبلی ($P=0/73$ ، $t=0/343$)، میانگین سن اولین بستری ($P=0/61$ ، $t=0/508$) و میانگین مدت ابتلا ($P=0/39$ ، $t=0/859$) مشاهده نشد.

جدول ۱- میانگین مقیاس های تست PANSS در هفته های صفر، سه و شش و مقایسه آن ها با یکدیگر در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی گروه امگا-۳

نام مقیاس	هفته صفر		هفته سه		هفته شش		میزان معنا داری	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	X^2	P
علائم مثبت	۵۰/۴۲	۷/۵۶	۴۵/۱۷	۹/۸۰	۳۹/۴۰	۷/۲۵	۲۱/۸۹۱	$P < 0/001$
علائم منفی	۴۷/۹۷	۸/۰۶	۴۲/۸۵	۹/۲۶	۳۷/۲۰	۶/۸۰	۱۰/۵۲	$P = 0/005$
آسیب روانی عمومی	۵۱/۱۱	۸/۴۷	۴۵/۸۵	۱۰/۱۱	۳۸/۷۷	۷/۷۰	۲۵/۷۲	$P < 0/001$
بی رمقی	۵۱/۸۸	۹/۶۰	۴۳/۶۵	۷/۶۲	۳۹/۲۸	۷/۳۲	۱۶/۴۳	$P < 0/001$
اختلال تفکر	۴۶/۵۷	۶/۲۴	۴۲/۲۸	۷/۷۸	۳۸/۱۷	۵/۵۴	۲۹/۱۱	$P < 0/001$
فعال سازی	۵۲/۹۱	۷/۳۳	۴۸/۳۷	۸/۳۶	۴۴/۴۵	۷/۲۶	۲۲/۱۱	$P < 0/001$
سوء ظن	۵۳/۱۷	۸/۹۹	۴۹/۷۱	۸/۹۱	۴۳/۲۵	۶/۵۰	۲۰/۰۴۶	$P < 0/001$
افسردگی	۴۹/۶۰	۶/۶۰	۴۹/۲۲	۶/۷۳	۴۵/۶۲	۶/۵۸	۳/۸۴	$P = 0/146$

جدول ۲- میانگین مقیاس های تست PANSS در هفته های صفر، سه و شش و مقایسه آن ها در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی گروه دارونما

نام مقیاس	هفته صفر		هفته سه		هفته شش		میزان معنا داری	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	X^2	P
علائم مثبت	۴۹/۰۰	۷/۶۸	۴۴/۵۲	۶/۰۱	۳۹/۰۴	۶/۵۰	۳۱/۳۶۳	$P < 0/001$
علائم منفی	۴۶/۸۳	۸/۰۵	۴۲/۶۱	۸/۵۷	۳۸/۶۱	۸/۹۷	۱۸/۸۵۹	$P < 0/001$
آسیب روانی عمومی	۵۰/۹۵	۹/۰۰	۴۲/۵۴	۷/۹۱	۳۹/۰۲	۸/۱۰	۳۲/۱۱۲	$P < 0/001$
بی رمقی	۴۹/۸	۸/۸۶	۴۵/۶۴	۸/۸۲	۴۱/۲۸	۹/۱۲	۲۲/۲۶۸	$P < 0/001$
اختلال تفکر	۴۶/۹۰	۵/۸۸	۴۲/۵۰	۵/۸۸	۳۹/۵۲	۵/۸۵	۲۶/۱۲۹	$P < 0/001$
فعال سازی	۵۰/۹۰	۸/۲۲	۴۶/۸۵	۶/۷۴	۴۴/۵۷	۵/۹۵	۱۰/۶۷۱	$P = 0/005$
سوء ظن	۵۱/۰۹	۸/۸۸	۴۸/۱۱	۷/۲۹	۴۲/۸۸	۶/۱۰	۲۷/۶۹	$P < 0/001$
افسردگی	۵۱/۳۸	۷/۲۸	۴۶/۹۵	۶/۷۳	۴۴/۸۰	۵/۸۸	۹/۶۹	$P = 0/008$

با بررسی تغییرات مقیاس های تست PANSS شامل علائم مثبت، علائم منفی، آسیب روانی عمومی، بی رمقی، اختلال تفکر، فعال سازی و سوء ظن انجام شده در دو گروه امگا-۳ و دارونما در هفته های صفر، سه و شش تفاوت آماری معنی داری در این مقیاس ها با استفاده از آزمون فرید من مشاهده شد (جدول ۲-۱). که نشان دهنده تاثیر مثبت دو رژیم دارویی در بهبود علائم بیماران بود. در این میان تغییرات مقیاس افسردگی در طی سه مرحله در گروه امگا-۳ معنی دار نشد ($X^2=3/84$ $P=0/146$).

جدول ۳ - میانگین مقیاس های تست PANSS در هفته صفر در دو گروه امگا-۳ و دارونما

نام مقیاس	گروه امگا-۳		گروه دارونما		میزان معناداری	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	t	P
علائم مثبت	۵۱/۰۲	۷/۸۵	۴۹/۰۹	۷/۶۱	۱/۱۵۰	P = ۰/۲۵
علائم منفی	۴۸/۳۰	۸/۱۶	۴۶/۹۰	۷/۹۷	۰/۸۰۱	P = ۰/۴۲
آسیب روانی عمومی	۵۲/۳۸	۹/۰۴	۵۱/۰۲	۸/۹۱	۰/۶۹۷	P = ۰/۴۸
بی رمقی	۵۲/۴۲	۹/۷۶	۴۹/۱۶	۸/۷۹	۱/۶۲۱	P = ۰/۱
اختلال تفکر	۴۷/۶۴	۶/۹۳	۴۷/۰۰	۵/۸۴	۰/۴۶۲	P = ۰/۶۴
فعال سازی	۵۳/۲۱	۸/۸۹	۵۱/۱۱	۸/۲۴	۱/۲۴۰	P = ۰/۲۱
سوء ظن	۵۳/۵۴	۸/۸۹	۵۱/۱۱	۸/۷۷	۱/۲۶۸	P = ۰/۲۰
افسردگی	۵۰/۳۶	۶/۸۴	۵۱/۴۶	۷/۲۱	۰/۷۲۶	P = ۰/۴۷

جدول ۴ - میانگین مقیاس های تست PANSS در هفته سه در دو گروه امگا-۳ و دارونما

نام مقیاس	گروه امگا-۳		گروه دارونما		میزان معناداری	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	t	P
علائم مثبت	۴۶/۱۴	۹/۹۰	۴۴/۳۲	۷/۰۵	۰/۹۷۴	P = ۰/۳۳
علائم منفی	۴۳/۳۶	۹/۱۴	۴۲/۵۸	۸/۴۷	۰/۴۰۸	P = ۰/۶۸
آسیب روانی عمومی	۴۶/۴۶	۹/۸۲	۴۲/۶۰	۷/۸۳	۱/۹۹۵	P = ۰/۰۴
بی رمقی	۴۴/۹۶	۷/۹۷	۴۵/۶۰	۸/۷۱	۰/۳۵۸	P = ۰/۷۲
اختلال تفکر	۴۳/۱۲	۷/۸۵	۴۲/۳۹	۵/۸۵	۰/۴۸۲	P = ۰/۶۳
فعال سازی	۴۸/۹۷	۸/۳۳	۴۶/۸۸	۶/۶۶	۱/۲۷۴	P = ۰/۲۰
سوء ظن	۵۰/۵۶	۹/۰۳	۴۷/۹۰	۷/۳۳	۱/۴۸۱	P = ۰/۱۴
افسردگی	۴۹/۴۶	۶/۵۵	۴۶/۸۸	۶/۶۷	۱/۷۸۶	P = ۰/۰۷

جدول ۵ - میانگین مقیاس های تست PANSS در هفته شش در دو گروه امگا-۳ و دارونما

نام مقیاس	گروه امگا-۳		گروه دارونما		میزان معناداری	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	t	P
علائم مثبت	۳۹/۴۰	۷/۲۵	۳۹/۰۴	۶/۵۰	۰/۲۲۵	P = ۰/۸۲
علائم منفی	۳۷/۲۰	۶/۸۰	۳۸/۶۱	۸/۹۷	۰/۷۶۹	P = ۰/۴۴
آسیب روانی عمومی	۳۸/۷۷	۷/۷۰	۳۹/۰۲	۸/۱۰	۰/۱۳۹	P = ۰/۸۹
بی رمقی	۳۹/۲۸	۷/۳۲	۴۱/۲۸	۹/۱۲	۱/۰۴۵	P = ۰/۲۹
اختلال تفکر	۳۸/۱۷	۵/۵۴	۳۹/۵۲	۵/۸۵	۱/۰۳۴	P = ۰/۳۰
فعال سازی	۴۴/۴۵	۷/۲۶	۴۴/۵۷	۵/۹۵	۰/۰۷۶	P = ۰/۹۴
سوء ظن	۴۳/۲۵	۶/۵۰	۴۲/۸۸	۶/۱۰	۰/۲۶۱	P = ۰/۷۹
افسردگی	۴۵/۶۲	۶/۵۸	۴۴/۸۰	۵/۸۸	۰/۵۷۶	P = ۰/۵۶

آسیب روانی عمومی که در هفته سوم در گروه امگا-۳ بالاتر بود و با $P=0/04$ $t=1/995$ بین دو گروه تفاوت معنی دار دیده شد (جدول ۵-۳).

با استفاده از تست t تفاوت معنی داری در هیچ یک از مقیاس های تست PANSS انجام شده در هفته صفر سه و شش بین دو گروه امگا-۳ و دارونما مشاهده نشد، به جز مقیاس

جدول ۶- مقایسه میزان بهبود مقیاس های آزمون PANSS در دو گروه امگا-۳ و دارونما در طی مدت ۶ هفته

نام مقیاس	گروه امگا-۳		گروه دارونما		میزان معنا داری	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	Z	P
علائم مثبت	۱۱/۰۲	۹/۸۴	۹/۹۵	۹/۰۳	۰/۵۷۴	۰/۵۶
علائم منفی	۱۰/۷۷	۱۱/۴۱	۸/۲۱	۱۱/۴۹	۱/۱۶	۰/۲۴
آسیب روانی عمومی	۱۲/۳۴	۱۱/۰۹	۱۱/۹۲	۱۰/۷۳	۰/۰۶۷	۰/۹۴
بی رمقی	۱۲/۶۰	۱۳/۴۳	۸/۰۰	۱۱/۹۲	۱/۶۵	۰/۹۸
اختلال تفکر	۸/۴۰	۷/۳۷	۷/۳۸	۷/۴۳	۰/۵۴	۰/۵۸
فعال سازی	۸/۴۵	۸/۶۸	۶/۳۳	۹/۶۵	۰/۸۹	۰/۳۷
سوء ظن	۹/۹۱	۱۰/۴۰	۸/۲۱	۹/۹۵	۰/۹۸	۰/۳۲
افسردگی	۳/۹۷	۱۰/۱۲	۶/۵۷	۹/۰۹	۱/۱۸	۰/۲۳

علائم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی برتری نسبت به دارونما نداشت. فسفولیپیدهای موجود در غشاء نورون ها در مغز غنی از اسیدهای چرب ضروری غیراشباع هستند. براساس این یافته فرضیه ای مطرح گردیده که غیرطبیعی بودن متابولیسم فسفولیپیدها در پاتوژنز بیماری های روان پزشکی از جمله بیماری اسکیزوفرنی نقش دارد (۲۳).

در یک مطالعه اپیدمیولوژیک پیش آگهی بهتری برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که در کشورهایی با رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب غیراشباع سکونت داشتند، مشخص شد (۲۴). به تدریج مطالعاتی طرح ریزی شد تا نقش این اسیدهای چرب را در درمان اسکیزوفرنی بررسی کند.

تا سال ۲۰۰۳ چهار مطالعه پلاسبو- کنترل نقش اسیدهای چرب امگا-۳ را در مقایسه با دارونما در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بررسی کردند. دو تا از این مطالعات امگا-۳ را در کاهش علائم مثبت و منفی این بیماران مؤثر دانستند در حالی که دو مطالعه دیگر چنین نتیجه ای را به دست نیاوردند و نهایتاً نقش اسیدهای چرب امگا-۳ در درمان اسکیزوفرنی همچنان ناشناخته ماند. در مطالعه دکتر فنتون در سال ۲۰۰۱ که بر روی ۸۷ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو انجام شده بود تأثیر درمانی اسید چرب EPA با دوز ۳ گرم در روز به مدت ۱۶ هفته

میزان بهبود مقیاس های آزمون PANSS در دو گروه امگا-۳ و دارونما در طی مدت ۶ هفته مطالعه با یکدیگر نیز توسط آزمون من ویتنی^۱ مقایسه گردید که در هیچ کدام از مقیاس ها تفاوت معنی دار نبود (جدول شماره ۶).

در طی این مطالعه ۶ بیمار دچار عوارض خارج هرمی شدند و ۳ نفر نیز عوارض گوارشی پیدا کردند. شدت هر کدام از عوارض در حد خفیف تا متوسط بود و منجر به خروج آنان از مطالعه نشد. از ۶ بیمار مذکور ۵ نفر دچار پارکینسونیسم شدند که ۴ نفر از گروه امگا-۳ و یک نفر از گروه دارونما بود، یکی از بیماران نیز از ابتدای مطالعه دچار دیسکینزی دیررس بود و در طی مطالعه نیز شدت آن تغییر بارزی نکرد. این بیمار در گروه گیرنده امگا-۳ قرار داشت. از ۳ بیمار دچار عوارض گوارشی ۲ نفر از گروه امگا-۳ درد شکم و اسهال را ذکر کردند و ۱ نفر از گروه دارونما بیوست را ذکر نمود که البته سابقه آن را از قبل مطالعه می داد.

بحث

در مطالعه حاضر مقایسه معیارهای آزمون PANSS در ابتدا و بعد از شش هفته درمان با امگا-۳ در دو گروه اختلاف معناداری با یکدیگر نداشتند ($P > 0/05$) و امگا-۳ در بهبود

^۱. Mann whitney

کوتاهتر از مطالعه ۱۲ هفته ای امسلی بود (۲۵). در مطالعه ای که بعداً توسط فتون انجام شد این مسئله که پاسخ به امگا-۳ در بیماران اسکیزوفرنی با کوتاه بودن مدت ابتلا ارتباط مستقیم دارد تأیید گشت و احتمال این که مصرف طولانی مدت دارویی ضد جنون پاسخ به امگا-۳ را مهار می کند مطرح شد (۲۳).

در مطالعه ما مقایسه میانگین مقیاس های آزمون PANSS که در سه مرحله انجام شده بود (هفته صفر، سه و شش) در هر گروه تفاوت معناداری پیدا کرده بودند که نشان دهنده درمان موفق در هر دو گروه بود. این تفاوت در بین دو گروه در ابتدای درمان (هفته صفر) معنی دار نبود و نشانه همسان بودن دو گروه از نظر شدت علائم سایکوتیک در شروع مطالعه بود. اما این اختلاف در گروه ها در هفته ۳ و ۶ معنی دار نشد. که کوتاه بودن مدت مطالعه می تواند در این امر دخیل باشد.

در مطالعه ما در کل ۶ نفر دچار عوارض خارج هرمی شدند که با توجه به تعداد کم بیماران تحلیل آماری در این خصوص صورت نگرفت، علت کم بودن بیماران دچار این عارضه را می توان این گونه توجیه نمود که درمانگر مربوطه با ایجاد اولین علائم عوارض حرکتی اجازه استفاده از لورازپام و بی پریدین را در مورد بیماران داشت و با توجه به محدودیت های اخلاقی اجازه داده نمی شد که بیماران با داشتن عوارض خارج هرمی بدون دریافت دارو و این وضع را تا پایان مطالعه تحمل کنند.

مدت کم بستری، دوز کم امگا ۳ و طولانی بودن دوره بیماری قبل از انجام پژوهش از محدودیت های مطالعه ما محسوب می شود. با مرور مطالعات گذشته می توان نتیجه گرفت که هنوز جایگاه اسیدهای چرب امگا-۳ در درمان بیماران اسکیزوفرنی ناشناخته است و اظهار نظر قطعی در این مورد نیازمند انجام مطالعات وسیع تر با مدت زمان مناسب مخصوصاً در بیماران بستری می باشد. ضمناً در نظر گرفتن کوتاه بودن مدت ابتلای بیماران نیز فاکتور مهمی است که برای مطالعات آینده پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از همکاری شرکت داروسازی زهراوی که در تهیه دارونما و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد در تامین هزینه های این مطالعه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می شود.

ارزیابی شد. در این مطالعه ۴۳ بیمار در گروه امگا-۳ و ۴۴ بیمار در گروه دارونما قرار داشتند. در هفته های صفر، ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ بیماران از لحاظ علائم مثبت و منفی و عوارض حرکتی ارزیابی شدند. نتایج حاصل از این مطالعه مشابه با مطالعه ما تفاوت معنی داری را در علائم مثبت و منفی، خلق و شناخت در دو گروه به دست نیاورد (۱۴). البته باید توجه داشت که این مطالعه دارای محدودیت هایی نیز بوده است. از جمله آن، یکسان نبودن رژیم دارویی ضد جنون بیماران، یکی نبودن تشخیص بیماران در هر گروه و وجود بیماران اسکیزوفرنی و کنار بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و بستری نبودن بیماران مورد مطالعه که این مسئله می تواند از نظر مصرف مواد غذایی حاوی امگا-۳ در بیماران سرپائی همسان بودن دو گروه را تحت تأثیر قرار دهد. در مطالعه ما با وجود انتخاب بیماران با تشخیص فقط اسکیزوفرنی، رژیم دارویی ریسپریدون برای تمام بیماران و بستری بودن آن ها در طی مطالعه این نقایص برطرف شده است.

مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۲ توسط دکتر امسلی روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی جهت ارزیابی اثرات درمانی اسیدهای چرب امگا-۳ با همان دوز ۳ گرم در روز با مدت کوتاه تر (۱۲ هفته) انجام گرفت. در این مطالعه نیز رژیم دارویی ضد جنون بیماران متفاوت بود، از ۴۰ بیمار شرکت کننده ۸ نفر کلوزاپین و بقیه آنتی سایکوتیک های تپیک می گرفتند. دو گروه از لحاظ میزان مصرف امگا-۳ در رژیم غذایی همسان شده بودند. ارزیابی علائم مثبت و منفی و عوارض حرکتی در هفته های صفر، ۳، ۶، ۹ و ۱۲ انجام گرفت. تفاوت معنی داری در علائم مثبت، منفی و مقیاس دیسکینزی بین دو گروه گیرنده امگا-۳ و دارونما به دست آمد (۱۷). نکته قابل ذکر در این جا این است که محدوده سنی بیماران مورد مطالعه ما (۱۹ تا ۷۲ سال) بالاتر از بیماران مطالعه امسلی (۱۸ تا ۵۵ سال) بوده است و شاید علت تفاوت نتایج این دو مطالعه علاوه بر غیریکسان بودن درمان های ضد جنون، جوان تر بودن بیماران در مطالعه امسلی بوده است. ضمناً مدت مصرف امگا-۳ در بیماران مطالعه ما که طی ۶ هفته انجام گرفت

منابع

1. Sadock BJ, Sadock VA. Schizophrenia. Synopsis of psychiatry; 8th ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins; 2003: 471-505.
2. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. Lancet. 2004; 363:2063-2072.
3. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. Schizophr Res. 1998; 30:193-208.
4. Mischoulon D. Natural medications for psychiatry disorders. Philadelphia. Lippincott Williams, Wilkins; 2002: 13-35.
5. Glen AIM, Ross BM. Eicosanoids in the central nervous system. In: Curtis-Prior P. editor. The Eicosanoids. London, UK: Wiley; 2004:210-220.
6. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: 275-290.
7. Fleischhacker WW. New developments in the pharmacotherapy of schizophrenia. J Neural Transm suppl. 2003; (64): 105-17.
8. Vaddadi K. Essential fatty acids and mental illness. Int Rev Psychiatry. 2006 Apr; 18(2): 81-4.
9. Ross BM, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids in affective and psychotic disorders. In: Teale MC, editor. Omega-3 fatty acid research. New Yor, NY: Nova Science Publishers; 2006 : 143-186.
10. Ohara K. The n-3 polyunsaturated fatty acid/ dopamine hypothesis of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol psychiatry. 2007 Mar 31(2): 469-74. Epub 2006 Dec 20 .
11. Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. Prostaglandins leukot Essent Fatty Acids. 2003 Dec; 69(6): 477-85.
12. Peet M. Nutrition and schizophrenia: Beyond omega-3 fatty acids. Prostaglandins leukot Essent fatty acids. 2004 Apr; 70(4): 417-22.
13. McNamara RK, Jandacek R. Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients. Schizophr Res. 2007 Mar; 91(1-3): 37-50.
14. Fenton W, Dickerson F, Boronow J. Omega-3 fatty acid supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. Am J psychiatry. 2001; 158: 2071-2074 .
15. Horrobin DF. Omega-3 fatty acid for schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003; 160:188-189.
16. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable MB. Reply to: Omega-3 fatty acid for schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003;160:189.
17. Emsley R, Myburgh C, Dosthuizen P. Randomized, placebo controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. Am J psychiatry 2002; 159: 1596-1598.
18. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. 2001; 49: 243-251.
19. Hunter RH, Gilbody SM, Joy CB, Kennedy E, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Library. 2003; 1 : 105-115
20. Sivrioglu EY, Kirli S. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome in schizophrenia patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Oct; 31(7): 1493-9.
21. Ross B, Seguin J, Sieswerda L. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness. 2007; 6: 21.
22. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Positive and negative syndrome scale (PANSS): rationale and standardization. Br J Psychiatry Suppl. 1989; Nov; 135(7): 59-67.
23. Peet M, Brind J, Shah S. Omega-3 fatty acid for schizophrenia. Am J Psychiatry 2003, Jan; 160(1):189-91.
24. Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. Drugs. 2005; 65(8): 1051-9.
25. Emsley R, Sthvizen P, Van Rensburg SJ. Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia. CNS Drugs. 2003; 17(15): 1081-91.

Abstract**Evaluating the effect of adding omega-3 fatty acids to antipsychotic regimen of schizophrenic patients on positive and negative symptoms**

Manteghi A.MD, Koohestani L.MD, Salari E. MD

I ntroduction: The recognition of omega-3 fatty acids and their multiple roles in cellular biology and neuronal functions, and also some hypotheses based on the role of this substance in pathogenesis and treatment of schizophrenia made us test the effects of omega-3 fatty acids on positive and negative symptoms of schizophrenia.

Methods and Materials: This study is a double blind placebo-controlled clinical trial which was carried out on 106 schizophrenic inpatients in Mashhad Ebne-sina hospital in 1385-86. The diagnosis of schizophrenia was based on DSM-IV-TR criteria. Subjects were randomly divided into omega-3 and placebo groups. The omega-3 group received Risperidone up to 6mg/day (maximum dose) and 3gr/day of omega-3 for six weeks. The placebo group received Risperidone and placebo with the same doses during the same time. Positive and negative symptoms of patients were assessed by PANSS test in weeks 0, 3, 6, and the movement and pharmacological side effects by AIMS test in weeks 0, 6. Positive and negative symptoms of patients were compared in each group by Friedman test in weeks 0,3,6 and between two groups by T test.

Results: Both groups had no significant differences in age, sex, education, duration of illness and the number of previous hospitalizations.

There were no significant differences in scales of PANSS test in both groups in weeks 0, 3, 6.

Conclusion: In this study, omega-3 fatty acids had no superiority to placebo in decreasing positive and negative symptoms of schizophrenia over six-week trial.

Key words: Omega-3 fatty acids, Positive symptoms, Negative symptoms, Schizophrenia.