

بررسی مقایسه ای تاثیر کلوزاپین، الکتروشوک (ECT) و ترکیب آن دو در بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم به درمان

عباس مسعودزاده (M.D.)⁺ سید حمزه حسینی (M.D.)^{**} مجید
رازقیان (M.D.)^{***}

چکیده

سابقه و هدف: علی رغم کشف داروهای جدید و متعدد ضد روان‌پریشی در چند سال گذشته، هنوز درصد قابل توجهی از بیماران اسکیزوفرنیا به هیچکدام از داروهای موجود پاسخ نداده و مقاوم محسوب می‌شوند. در این موارد اکثراً از کلوزاپین و گاهی نیز از الکتروشوک (ECT) یا برخی ترکیب‌های دارویی استفاده می‌شود که البته اثربخشی هیچ یک مطلوب نبوده است. در چند سال گذشته، ایده استفاده از ترکیب کلوزاپین و ECT را برای بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم به درمان مطرح کرده‌اند و در مطالعات اولیه صورت گرفته، نتایج امیدوار کننده بوده است. هدف از این مطالعه، بررسی میزان اثربخشی تلفیق ECT و کلوزاپین در بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم و مقایسه آن با کاربرد هر یک به تنهایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه 18 بیمار اسکیزوفرنیا مقاوم به درمان در سه گروه 6 نفره قرار گرفتند. گروه اول با کلوزاپین، گروه دوم با ECT و گروه سوم با ترکیب این دو، درمان شدند. پاسخ درمان با معیار PANSS ارزیابی شد و یافته‌ها توسط روش آماری تحلیل واریانس (ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها: نتایج حاصل، سود مندی درمان ترکیبی و برتری آن بر هر کدام از درمان‌ها به تنهایی را نشان داد. میزان کاهش امتیاز PANSS در سه گروه کلوزاپین، ECT و درمان ترکیبی به ترتیب 46، 40 و 71 درصد بوده که این اختلاف از نظر آماری معنی دار است ($P < 0.05$) درمان ترکیبی علاوه بر اثربخشی بیشتر بر روی علائم مثبت؛ منفی و عملکرد کلی بیمار، پاسخ درمانی سریع‌تر بیماران را نیز به دنبال داشت.

استنتاج: از آنجا که این مطالعه ترکیب کلوزاپین و ECT را در بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم به درمان موثر و بی خطر نشان داده است، می‌توان از آن به عنوان یک درمان جایگزین مناسب برای این گروه از بیماران استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: اسکیزوفرنیا مقاوم به درمان، کلوزاپین، ECT، ترکیب ECT + کلوزاپین

مقدمه

با کشف داروهای ضد روان‌پریشی در 5 دهه قبل و به ویژه نسل جدید آن‌ها در سال‌های گذشته، بسیاری از

بین 25 تا 30 درصد موارد بر
آورد می‌شوند به هیچ کدام از
داروهای موجود

بیماران اسکیزوفرنیا به نحو
مطلوب و قابل قبولی درمان شده
و به زندگی نسبتاً عادی بر
گشته‌اند. با وجود این گروهی
از بیماران اسکیزوفرنیا که

E این تحقیق طی شماره 92-82 در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص روانپزشکی، عضو هیأت علمی مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری (استادیار) دانشگاه

علوم پزشکی مازندران + ساری: جاده نکا، مرکز آموزشی درمانی زارع ساری

** متخصص روانپزشک، عضو هیأت علمی مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری (استادیار) دانشگاه

علوم پزشکی مازندران *** روانپزشک

E تاریخ دریافت: 84/3/3 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 84/8/11 تاریخ

تصویب: 84/8/25

و نیز استفاده از مقادیر پایین بروموکریپتین (Bromocryptine) (9) که البته هیچ کدام از آن‌ها تاکنون نتایج رضایت بخش یا امیدوار کننده‌ای نداشته است. از جمله

درمان‌هایی که در چند سال اخیر برای بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم مطرح شده و مطالعات اولیه آن امیدوارکننده بوده است استفاده از ترکیب کلوزاپین و (الکتروشوک) می‌باشد. مطالعات متعددی در این زمینه صورت گرفته، از جمله مطالعه کیلز¹ و همکاران (1999) که سودمندی این ترکیب را در 5 بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم گزارش کرد (10). همچنین در مطالعه دیگری که توسط کاپچیک² (2000) انجام شد، 36 بیمار اسکیزوفرنیا که به داروهای ضد روان‌پریشی کلاسیک، کلوزاپین و یا الکتروشوک (ECT) به تنهایی پاسخ نداده بودند، تحت درمان با ترکیب کلوزاپین و الکتروشوک (ECT) قرار گرفتند که در 67 درصد موارد موثر و سودمند بود (11). در مطالعه دیگری که توسط خو³ و همکاران (2004) صورت گرفت 11 بیمار اسکیزوفرنیا که به کلوزاپین و سایر داروهای ضد روان‌پریشی پاسخ نداده بودند با ترکیب کلوزاپین و یا الکتروشوک درمان شدند که از این تعداد 8 بیمار به درمان پاسخ مطلوب دادند (12).

علاوه بر مطالعات صورت گرفته، گزارش‌های موردی (Case report) متعددی نیز درباره اثر بخشی این ترکیب انتشار یافته

پاسخ کافی نداده و مقاوم محسوب می‌گردند (1) طبق تعریف، زمانی بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا مقاوم در نظر گرفته می‌شود که به دو گروه جداگانه از داروهای ضد روان‌پریشی به میزان کافی (معادل 20 میلی‌گرم هالوپریدول در روز) و مدت زمان لازم (6 هفته) پاسخ نداده باشد (1) در سال‌های گذشته برای این گروه از بیماران از کلوزاپین و در برخی موارد از الکتروشوک (ECT) استفاده می‌شده است، هر چند اثربخشی آن‌ها مطلوب و رضایت بخش نمی‌باشد. بر خلاف داروهای ضد روان‌پریشی تیپیک که مکانیسم اثر عمده آن‌ها ضدیت با گیرنده‌های D_2 دوپامین است، کلوزاپین اثر کمی روی این گیرنده دارد و بیشتر از طریق گیرنده‌های D_1, D_3, D_4 دوپامین و گیرنده‌های HT_{2A} 5 سروتونین اثر خود را اعمال می‌کند (1) در مورد الکتروشوک (ECT)، هر چند مکانیسم دقیق عمل آن مشخص نیست، اعتقاد بر این است که کاهش متابولیسم مغزی که پس از تشنج‌های ناشی از آن رخ می‌دهد، اثرات درمانی دارد. ضمن این که الکتروشوک اثرات متفاوتی بر روی ناقل‌های شیمیایی مختلف دارد که به خوبی مشخص نشده‌اند. مکانیسم عمل متفاوت کلوزاپین و الکتروشوک (ECT) سبب شده که در موارد مقاوم، از آن‌ها استفاده شود و همان گونه که ذکر شد نتایج مطلوب و در حد رضایت بخش نبوده است. برای درمان بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم ایده‌های بسیاری در سال‌های اخیر مطرح شده است؛ از جمله استفاده از ترکیب ریسپرویدن و کلوزاپین (2)، استفاده از الانزاپین (3 تا 6)، استفاده از گلیسین کمکی (7) استفاده از فاموتیدین (Famotidine) کمکی (8)

1. Kales
2. Kupchik
3. Kho

بیماری مغز استخوان، شمارش گلبول‌های سفید زیر 3500 از طرح کنار گذاشته شدند. ضمن این که جهت کلیه بیماران در شروع درمان، رادیوگرافی قفسه سینه، "نوار قلبی، شمارش گلبولی" و مشاوره بی‌هوشی و در طول درمان نیز شمارش کامل گلبولی (CBC) "هفتگی انجام می‌شد و در صورت WBC کم‌تر از 3500 به هر علت یا افت آن بیشتر از 30 درصد سنجش قبلی، از مطالعه حذف و به متخصص خون‌شناسی ارجاع می‌شدند. سعی بر این بود که بیماران گروه‌ها تا حد امکان از نظر سن، جنس، نوع اسکیزوفرنی و شدت علائم (با معیار PANSS) هماهنگ باشند.

بیماران بعد از دسته‌بندی اولیه در 3 گروه 6 نفره به صورت تصادفی قرار گرفتند. در هر گروه 3 بیمار زن و 3 بیمار مرد بودند و در هر گروه 3 بیمار اسکیزوفرنی نوع پارانوئید دو بیمار نوع نابسامان (disorganized) و یک بیمار نوع نامشخص (undifferentiated) قرار گرفتند.

گروه اول بیماران با کلوزاپین (بعد از تثبیت دوز اولیه به مدت هشت هفته)، گروه دوم با ECT (به تعداد دوازده جلسه و به روش استاندارد یک‌طرفه) و گروه سوم با تلفیق (ECT) و کلوزاپین درمان شدند. برای گروه اول الکتروشوک کاذب در نظر گرفته شد که به صورت ایجاد خواب آلودگی (sedation) توسط دارو بدون القا تشنج در اتاق مخصوص الکتروشوک (ECT) بود. گروه دوم نیز دارونمای کلوزاپین گرفتند. قبل از شروع درمان بیماران به مدت دو هفته بدون دارو (Drug free) بودند تا دوره شست‌وشو (Wash out) طی شود. برای ارزیابی

است. اما از آنجا که بیشتر موارد همان‌گونه که ذکر شد گزارش مورد (Case report) بودند و در مطالعات صورت گرفته نیز مقایسه بین میزان اثر بخشی ترکیب کلوزاپین و (ECT) با هر یک از آن‌ها به تنهایی و به صورت جداگانه صورت نگرفته بود، بر آن شدیم در این مطالعه علاوه بر بررسی میزان اثر بخشی این تلفیق در بیماران اسکیزوفرنی مقاوم و مقایسه آن با میزان اثر بخشی هر یک به تنهایی، به این سوالات و ابهامات نیز پاسخ دهیم که اصولاً استفاده از این تلفیق برای بیماران اسکیزوفرنی مقاوم تا چه اندازه سودمند و اثر بخش است؟ آیا مزیتی بر درمان‌های قبلی دارد؟ و نکته مهم این که آیا این تلفیق بی‌خطر است و می‌توان آن را توصیه کرد یا با عوارض خاصی همراه است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بوده که در آن 18 بیمار اسکیزوفرنی مقاوم به درمان از میان بیماران بستری در بیمارستان زارع ساری انتخاب شدند. تشخیص اسکیزوفرنی در بیماران بر اساس معیارهای DSM-IV¹ بود که توسط دو روانپزشک (پزشک معالج و مسؤول طرح) تایید می‌شد. مقاومت نیز طبق تعریف، عدم پاسخ بیمار به دو گروه جداگانه از داروهای ضد روان‌پریشی با مقدار، زمان کافی در نظر گرفته شد. بیمارانی که سابقه تشنج داشتند و بیمارانی که ممنوعیت مصرف کلوزاپین داشتند و نیز بیماران با سابقه تشنج ناشی از کلوزاپین،

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders

جدول شماره 1: ویژگی‌های دموگرافیک بیماران 3 گروه (مقایسه بیماران 3 گروه از نظر سن و جنس)

| گروه درمانی | متغیر | کلوزاپین | ECT | درمان تلفیقی |
|-------------|-------|----------|-----|--------------|
| میانگین سنی | | 31 | 33 | 30 |
| جنس | | | | |
| مرد | | 3 | 3 | 3 |
| زن | | 3 | 3 | 3 |

سه گروه از نظر سن و جنس بایکدیگر هم‌سازان بودند ($P < 0/05$).

میانگین امتیاز کلی PANSS در شروع درمان در گروه کلوزاپین، 96 در گروه الکتروشوک (ECT)، 99 و در گروه درمان ترکیبی 99 بود که این نمرات اختلاف معنی داری با هم نداشتند ($P < 0/05$) به همین ترتیب میانگین امتیاز علائم مثبت و علائم منفی برای گروه اول به ترتیب 23 و 32، گروه دوم 25، 31 و گروه سوم 33، 26 بود که ارقام ذکر شده نیز اختلاف معنی داری با هم نداشتند ($P < 0/05$) رای هر دو نمره).

کاهش امتیاز PANSS به معنی پاسخ به درمان محسوب می‌شود، لذا کاهش هر چه بیشتر در امتیاز PANSS به معنی پاسخ درمانی مطلوب‌تر و جامع‌تر

می‌باشد. در گروه اول که بیماران کلوزاپین گرفتند، میانگین امتیاز PANSS بیماران از 96 در شروع درمان به 52 در پایان دوره درمان رسید که معادل 46 درصد کاهش در امتیاز PANSS می‌باشد [$F=239.91$ Df=4; 20, $P < 0.0001$]. در گروه دوم که بیماران ECT بود میانگین امتیاز PANSS بیماران از 99 در ابتدای

بیماران از نظر شدت علائم در شروع درمان و نیز ارزیابی پاسخ به درمان از آزمون PANSS استفاده شد که علاوه بر شروع درمان، هر دو هفته طی درمان و نیز در پایان درمان صورت می‌گرفت که در مجموع جهت هر بیمار پنج نوبت آزمون PANSS انجام شد. ارزیابی توسط آزمون PANSS توسط دستیار روانپزشکی که از نوع درمان بیمار اطلاعی نداشت انجام می‌شد؛ به عبارت دیگر مطالعه به صورت دو سو ناآگاه (Double blind) صورت گرفت. علاوه بر این جهت بررسی عوارض شناختی احتمالی، آزمون MMSE به کار رفت. مقدار پایه کلوزاپین 200 mg در نظر گرفته شد و پس از آن بر اساس پاسخ بیمار و در صورت نیاز افزایش می‌یافت. حد اقل جلسات الکتروشوک (ECT) نیز 12 جلسه در نظر گرفته شد که به صورت هفته‌ای سه بار طی چهار هفته انجام شد. قابل ذکر است که برای رعایت اصول اخلاق پزشکی، قبل از درمان بیمار، ضمن توضیح نحوه درمان، از ولی بیماران رضایت‌نامه گرفته شد. در نهایت اطلاعات حاصل با نرم افزار SPSS و با روش اندازه‌گیری چند مرحله‌ای یا مکرر (Repeated ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در هر یک از گروه‌ها 3 بیمار مرد و 3 بیمار زن قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه کلوزاپین 31، در گروه الکتروشوک (ECT) 33 و در گروه درمان تلفیق، 30 سال بود (جدول شماره یک).

تلفیق کلوزاپین و الکتروشوک (ECT) درمان شده اند نیز از نظر آماری معنی دار می باشد (جدول [F=189.15_Df=4,63_P<0.0001] شماره 2).

علاوه بر این یافته ها نشان داد که بیماران گروه سوم در مقایسه با دو گروه دیگر کاهش بیشتری در علائم مثبت داشتند. این یافته نیز از نظر آماری معنی دار بود (P<0/05) در گروه اول (کلوزاپین) میانگین امتیاز علائم مثبت پیش از درمان 23 بود که پس از درمان به 16 رسید که در حدود 31 درصد کاهش را نشان می دهد

جدول شماره 2: میانگین و انحراف معیار نمرات کلی PANSS در طول درمان به تفکیک سه گروه

| گروه کلی PANSS | | قبل از درمان | | هفته دوم | | هفته ششم | | هفته هشتم | |
|----------------|----|--------------|----|----------|----|----------|----|-----------|----|
| SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M |
| 4/6 | 52 | 2/1 | 61 | 2/4 | 70 | 3/2 | 81 | 3/1 | 96 |
| 2/4 | 60 | 3/4 | 64 | 3/4 | 67 | 4/1 | 81 | 3/5 | 99 |
| 2/9 | 29 | 2/3 | 37 | 1/4 | 51 | 5/1 | 70 | 3/1 | 99 |

اول از 32 به 12 و در گروه سوم از 33 به 13 رسید که هر دو مورد این کاهش از لحاظ آماری معنی دار بود (P<0/05) در گروه دوم این رقم از 31 قبل از درمان به 22 رسید که از نظر آماری معنی دار نبود. (جدول شماره 3)

جدول شماره 3: میانگین نمرات علائم مثبت و منفی قبل و بعد از درمان در سه گروه درمانی

| گروه درمانی | | میانگین علائم مثبت | | میانگین علائم منفی | |
|--------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
| قبل از درمان | بعد از درمان | قبل از درمان | بعد از درمان | قبل از درمان | بعد از درمان |
| 22 | 16 | 32 | 12 | 12 | 32 |
| 25 | 12 | 31 | 12 | 22 | 31 |
| 26 | 5 | 33 | 5 | 13 | 33 |

از یافته های دیگر این مطالعه این بود که بیماران که درمان تلفیقی کلوزاپین و الکتروشوک (ECT) گرفتند پاسخ سریع تری به درمان نشان

درمان به عدد 60 در پایان درمان رسید که 40 درصد کاهش را نشان می دهد (F=446.8_Df=4,20_P<0.0001). در گروه سوم نیز که بیماران درمان تلفیقی گرفته اند میانگین امتیاز PANSS بیماران از 99 در زمان درمان به 29 در پایان درمان رسید که بیانگر کاهش در حد 71 درصد می باشد. (F=1110.1_Df=4,20_P<0.00001) آنالیز داده ها نشان می دهد که هر سه گروه بیماران به درمان پاسخ دادند و این پاسخ نیز از لحاظ آماری معنی دار می باشد. مقایسه سه گروه با هم نشان می دهد که اثر بخشی بیشتر درمان در بیماران گروه سوم که با

جدول شماره 2: میانگین و انحراف معیار نمرات کلی PANSS در طول درمان به تفکیک سه گروه

ولی از نظر آماری این کاهش معنی دار نبود. در گروه دوم (ECT) امتیاز علائم مثبت با درمان از 25 به 12 رسید که بیانگر 51 درصد کاهش بود و از نظر آماری نیز معنی دار بود (P<0/05). در گروه سوم (درمان تلفیقی) میانگین امتیاز علائم مثبت از 26 به 5 رسید که معادل 80 درصد کاهش بود و از لحاظ آماری نیز معنی دار بود

(P<0/001) (جدول شماره 3)

درمورد علائم منفی، یافته ها نشان داد که بیماران گروه اول (کلوزاپین) و گروه سوم (درمان تلفیقی) پاسخ بیشتری نسبت به گروه دوم به درمان دادند، هرچند این دو گروه تفاوت معنی داری از این لحاظ با هم نداشتند. میانگین امتیاز علائم منفی در گروه

تلفیق الکتروشوک (ECT) و کلوزاپین را گرفتند عارضه خطرناکی را نشان ندادند که این یافته نیز با مطالعات قبلی که این ترکیب درمانی را بی‌خطر و (safe) گزارش کرده بودند، مغایرتی نداشت.

عده‌ای از متخصصین معتقدند که یک اشتباه رایج میان پزشکان این است که درمان بیماری اسکیزوفرنیا را تا حد زیادی معادل کاهش یا رفع علائم مثبت می‌دانند و در این میان توجهی به علائم منفی و یا وضعیت عملکرد بیمار در زمینه‌های مختلف نمی‌شود و یا بهای کمی به آن‌ها داده می‌شود. لذا در صورتی که این موارد نیز در نظر گرفته شود تعداد بیماران اسکیزوفرنیا که در زمره بیماران مقاوم قرار می‌گیرند بسیار بیشتر از میزانی خواهد بود که در حال حاضر عنوان می‌شود. از طرفی اکثر داروهای آنتی‌سایکوتیک (به ویژه نوع تیپیک) بر روی علائم مثبت بیش از علائم منفی اثر دارند و برخی از آنها نیز حتی تاثیری بر روی علائم منفی ندارند (1).

در مورد این‌که چگونه کلوزاپین و ECT اثر تقویت‌کنندگی (سینرژسم) دارند می‌توان به دو عامل اشاره کرد. اول این‌که دیده شده در مواردی یک رابطه متناقض بین تشنج (یا به عبارتی EEG) غیر طبیعی و سایکوز (یا اختلالات رفتاری و هیجانی) وجود دارد (16) در گروهی از بیماران صرعی علائم روان‌پریشی و فعالیت تشنجی به صورت متناوب ظاهر می‌شود. در این <سایکوز آلترناتیو> زمانی که بیمار تشنج دارد علائم سایکوتیک ندارد؛ اما وقتی تشنج وی کنترل شد، علائم

دادند؛ به طوری که بیماران این گروه در پایان هفته دوم کاهش 30 درصد در میانگین امتیاز کلی PANSS داشتند؛ در حالی که در این مقطع از دوره درمان، گروه اول 14 درصد و گروه دوم 18 درصد کاهش در میانگین امتیاز کلی PANSS را نشان دادند.

در طول درمان بیماران گروه سوم که ترکیب الکتروشوک (ECT) و کلوزاپین را گرفتند عارضه خطرناک و پیش‌بینی نشده‌ای را نشان ندادند و استفاده از آزمون MMSE نیز هیچ‌گونه عارضه شناختی را در بیماران این گروه نشان نداد.

بحث

نتایج این مطالعه سودمندی تلفیق الکتروشوک (ECT) و کلوزاپین برای بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم به درمان و برتری آن به هر کدام از این دوروش به تنهایی را نشان داد. اثر بخشی آشکار این ترکیب برای این گروه از بیماران یافته‌ای بود که با نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی از جمله مطالعه باتیا و جوپتا¹ (1998) و کیلز² و همکاران (1999) و نیز کاپ چیسک، اسپو³ (2000) همخوانی دارد (10، 11، 13). یافته دیگر پاسخدهی سریع‌تر بیماران با این تلفیق بود که با مطالعات قبلی از جمله جیمز و گری⁴ در سال 1999 و نیز مگد⁵ و همکاران (2001) هماهنگی دارد (14، 15). در این مطالعه هیچ کدام از بیماران که

1. Batia & Gupta
3. Kupchik & Spiva
5. Megged

2. Kales
4. James & Gary

عوارض جانبی سیستمیک دارو ظاهر شود. به این ترتیب ترکیب افزایش فعالیت صرعی و غلظت‌های مغزی بالاتر کلوزاپین در نتیجه BBB مختل (ناشی از ECT)، توضیح دهنده اثر سینرژیسم تلفیق ECT و کلوزاپین می باشد.

هرچندکه این مطالعه و مطالعات گذشته، سودمندی قابل توجه ترکیب الکتروشوک (ECT) با کلوزاپین و برتری آن به هر یک از آنها به صورت جداگانه و نیز بی‌خطر بودن آن را در بیماران اسکیزوفرن مقاوم نشان داد، نکته‌ای که می‌توان آن را به عنوان محدودیت این طرح در نظر گرفت و ضرورت دارد تا در مطالعات دیگر مورد توجه قرار گیرد، مشخص نبودن طول مدت بهبودی (remission) بیمار است، به عبارت دیگر مشخص نیست که با پایان دوره‌های الکتروشوک (ECT) اثرات مفید درمان تا چه زمانی باقی می‌ماند. کیلز¹ و همکاران (1999) ضمن تاکید بر موثر بودن ترکیب الکتروشوک (ECT) و کلوزاپین، متذکر شدند که اثرات سودمند ترکیب، کوتاه مدت بوده است (10). خو و بلانسجس² (2004) طی مطالعه‌ای، بیماران اسکیزوفرنی مقاومی را که با ترکیب کلوزاپین و الکتروشوک (ECT) بهبود یافته و بعد از بهبودی دچار عود علائم شده بودند با یک دوره الکتروشوک (ECT) مجدد، درمان کردند و پس از آن، بیماران با کلوزاپین (مقدار نگهدارنده) و الکتروشوک (ECT) نگهدارنده (هفته‌ای یک جلسه) در مرحله بهبودی باقی ماندند (12). هر چند بر اساس

روان‌پریشی را علی‌رغم نوار مغزی (EEG) طبیعی نشان می‌دهند. اصطلاحات سایکوزآلترناتیو و یا forced normalization به این ضدیت قابل اثبات بین روان‌پریشی و تشنج یا تخلیه‌های الکتریکی نوار مغزی (EEG) اطلاق می‌گردد (16). از طرفی هم الکتروشوک (ECT) و هم کلوزاپین فعالیت تشنجی را القا می‌کنند، که با توجه به ضدیت ذکر شده بین سایکوز و فعالیت تشنجی، این تغییر عملاً با کاهش در علائم روان‌پریشی مرتبط است.

نکته دیگر که می‌تواند فیزیولوژی چگونگی اثر تقویت کنندگی الکتروشوک (ECT) و کلوزاپین را توضیح دهد، تغییر در نفوذپذیری سد خونی مغزی (BBB)¹ است. افزایش نفوذ پذیری سدخونی-مغزی به دنبال تشنج، که توسط الکتروشوک (ECT) صورت می‌پذیرد (1)، اجازه عبور مولکول‌های بزرگ را از عروق به سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌دهد. این تغییر سبب می‌شود که مقادیر بیشتری از کلوزاپین وارد مغز شود بدون اینکه در مورد سایر سیستم‌های بدنی چنین چیزی رخ دهد و یا نیاز به استفاده از مقادیر بالای کلوزاپین باشد. به عبارت دیگر از آنجا که اثر بخشی بالینی کلوزاپین وابسته به مقدار است و مقادیر بالاتر سودمندی بیشتری دارد، از طرفی مقادیر بالاتر کلوزاپین با عوارض متعددی همراه است، تغییرات سدخونی-مغزی در نتیجه الکتروشوک (ECT)، اجازه عبور مقادیر بیشتری از کلوزاپین را به مغز می‌دهد بدون اینکه

1. Kales
2. Kho & Blansjarr

1. Blood- Brain Barrier

(به ویژه فازمانیک) مقاوم به درمان، بیماران مبتلا به اختلالات خوردن مقاوم به درمان نیز مورد توجه قرار گرفته است که مطالعات اولیه نتایج امیدوارکننده ای داشته است (17). با در نظر گرفتن این موارد و اینکه مطابق مطالعه حاضر و مطالعات قبلی، ترکیب الکتروشوک

(ECT) و کلوزاپین در عین بی خطر بودن، بر روی تمام علائم مشکلات بیمار، به ویژه علائم منفی و اختلال عملکرد بیمار در زمینه های فردی، شغلی و اجتماعی اثرات سودمندی دارد، می توان آن را برای بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم به درمان به عنوان روش درمانی جایگزین مناسبی پیشنهاد کرد.

سپاسگزاری

در خاتمه از شورای پژوهشی دانشکده پزشکی و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و خانواده کلیه بیمارانی که امکان انجام این طرح را فراهم کرده اند، صمیمانه تشکر می شود.

این مطالعه استفاده از مقدار نگهدارنده کلوزاپین و الکتروشوک (ECT) نگهدارنده به صورت هفته ای یک جلسه را می توان در موارد کوتاه مدت بودن بهبودی بیماران درمان شده با ترکیب فوق، در نظر گرفت، انجام مطالعات بیشتر در مورد پی گیری این بیماران ضروری به نظر می رسد. از محدودیت های دیگر این مطالعه می توان به تعداد کم نمونه ها اشاره کرد که قابلیت تعمیم نتایج را تا حدودی محدود کرده و مطالعه مشابه با نمونه های بیشتر پیشنهاد می شود. ضمن اینکه گرچه یک دوره دو هفته ای بدون دارو برای بیماران در نظر گرفته شد، نمی توان اثرات دراز مدت داروهای که بیمار از قبل مصرف می کرده را به طور کلی منتفی دانست.

در نهایت باید متذکر شد که استفاده از ترکیب الکتروشوک (ECT) و کلوزاپین علاوه بر بیماران اسکیزوفرنیا مقاوم، در چند سال گذشته برای موارد دیگری از جمله بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی تیپ یک

فهرست منابع

1. Kaplan & Sadocks, *Synopsis of psychiatry*. (Ninth edition) Baltimore. Willams & Wilkins. 2003.
2. Chouinard G, Vainer JL, Bellanger MC, Miller R. Risperidone & Clozapine in treatment of drug resistant schizophrenia & neuroleptic induced supersensitivity psychosis, *Progress in neuro-psychopharmacology-psychiatry*- 1997, 18(7): 1129- 41.
3. Conley RR, Tanminga CA, Zaremba S. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment resistant schizophrenia. *American journal of psychiatry*, 1998; 155(7): 914: 20.
4. Launer MA, High dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia- *schizophrenia research*, 1997; 29: 150.
5. Ratakonda S, Miller CE & sharif ZA, Efficacy of a 12- week trial of olanzapine

- in treatment resistant schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 1997; 29: 150.
6. Sheitman BB, Lindgreen JC, Early RPH et al, high dose olanzapine for treatment resistant schizophrenia, *American journal of psychiatry*. 1997; 154: 16-26.
 7. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Effect of clozapine & adjunctive high dose glycine in treatment-resistant schizophrenia, *Am. Jo psy-* 1999; 156(1): 145-26.
 8. Oyewumi LK, Vollick D, Plumb C, Famotidine as an adjunct treatment of resistant schizophrenia *Journal of psychiatry & Neuroscience* 1994; 19(2): 145-150.
 9. Wolf MA, Diner JM, Shriqui C. Use of low dose bromergocryptine in chronic schizophrenia resistant to neuroleptic. *Journal of psychiatry and neuroscience* 1992; 17(2): 68-71.
 10. Kales HC, Deuardo JR, Combined ECT & Clozapine in treatment resistant schizophrenia- prog. *Neuropsychopharmacol. Biol psychiatry*. 1999 Apr; 23(3): 547-56.
 11. Kupchikl Maria, Spiva, Baruch-Combined Electroconvulsive- clozapine therapy- *clinical neuropharmacology*, January February 2000; 23(1): 14-16.
 12. Kho KH, Blansjaar BA. ECT for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia. *Eur. Arch psychiatry clin. Neuroscinece*, 2004 Dec; 254(6): 327-9.
 13. Bati SC, Gupta S, Concomitant administration of clozapine & ECT: A successful therapeutic strategy for patient with treatment resistant schizophrenia *journal of Electroconvulsive therapy*, 1998; 14(4): 280-3.
 14. James DV, Gray NS, Elective combined Electroconvulsive clozapine therapy, *Int. clin psychopharmacol*; 1999 Mar; 14(2): 69-72.
 15. Megged S, Neuroleptic resistant schizophrenia treated with clozapine & ECT *Canadian Journal of psychiatry*; 2001 Oct; Letter 4.
 16. Kaplan HI, Sadock B.J. *Comprehensive textbook of Psychiatry*, Seventh Edition Baltimore: Williams & Wilikns. 2000.
 17. Champaltana W: Combined ECT & Clozapine in treatment resistant mania, *Journal of ECT*, 2000; 16(2): 204-207.