

بررسی اثر افزودن نالترکسان به داروهای آنتی سایکوتیک، بر علائم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا ی مزمن

فرشید علاءالدینی***

مهران ضرغامی**

غلامرضا حاجتی**

جواد ستاره*

سید محمد مهدی میرزاده**

چکیده

سابقه و هدف: در سال های اخیر بررسی سیستم اویپوئیدی و تغییرات آن در سایکوپاتولوژی بیماری اسکیزوفرنیا از طریق نقش احتمالی آن بر پایانه های عصبی و جسم سلولی نرون های دوپامینرژیک و کاهش ترشح دوپامین از هسته آکومبوس و اثرات داروهای برابر تاز شبه تریاکی در درمان بیماری فوق مورد توجه بالینگران قرار گرفته است.

مواد و روش ها: در یک آزمون بالینی پیش گستر تصادفی دو سو کور با دارونما ۶۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن بستری با نمرات PANSS بالای ۸۰ به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند و مدت شش هفته به گروه مورد نالترکسان با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه و به گروه شاهد دارونمای نالترکسان به داروهای آنتی سایکوتیک که از قبل مصرف می کردند اضافه شد و با استفاده از ابزار PANSS علائم بیماری در ابتدای مطالعه و هر دو هفته یکبار و دو هفته پس از پایان مطالعه ثبت شد. اثرات درمان با اندازه گیری مکرر ANOVA محاسبه شد.

یافته ها: علائم چهارگانه (علائم مثبت، علائم منفی، روان-آسیب شناسی عمومی و مجموع کل نمرات PANSS) در طول مدت مطالعه در گروه های مورد و شاهد و نیز دو گروه بیمارانی که قبل از مطالعه داروی تیپیک یا آتیپیک مصرف می کردند اختلاف با اهمیتی نداشتند.

استنتاج: افزودن داروی نالترکسان با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز به داروهای آنتی سایکوتیک تیپیک و یا آتیپیک بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا ی مزمن، طی شش هفته اثرات درمانی مثبتی ندارد.

واژه های کلیدی: آنتی سایکوتیک، اسکیزوفرنیا، اویپوئید، نالترکسان

مقدمه

روان گسیختگی یا اسکیزوفرنیا با شیوع ۱٪ در جامعه اختلالی است که در پنجاه درصد موارد سیر بدی دارد (۱). این اختلال در بسیاری از موارد سیر مزمن دارد و می تواند به ناتوانی بیمار منجر شده، مشکلات اجتماعی و نیز بار سنگین اقتصادی به سیستم بهداشتی تحمیل کند.

این پژوهش توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تایید شده است (تاریخ ۸۵/۱۲/۷).

⁺ **مؤلف مسئول:** دکتر مهران ضرغامی - ساری، کیلومتر ۵ جاده نکا، بیمارستان زارع، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری

* روانپزشک مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران

** دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران، بیمارستان زارع ساری

*** روانپزشک، استاد گروه روان پزشکی و مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**** متخصص آمار و اپیدمیولوژی پزشکی، موسسه تحقیق و توسعه پژوهشگران سلامت

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۱/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۱۲/۲۶ تاریخ تصویب: ۸۷/۲/۱۸

در این میان علائم منفی این بیماران مقاوم تر به درمان بوده و درشش هفته درمان فقط ۴٪ از بیمارانی که هالوپریدول و ۳۰٪ از بیمارانی که کلوزاپین دریافت می کرده اند کاهش علائم منفی را تجربه کرده اند. هر چند که اثر بیشتری با داروهای ضد روان پریشی (آنتی سایکوتیک) آتیک نسبت به داروهای سنتی ذکر شده است، اما حتی شش ماه درمان با کلوزاپین در ۴۰ درصد بیماران مقاوم به درمان پاسخی به همراه نداشته است (۲). بنا براین ضروری است که در جستجوی درمان های موثرتری باشیم.

نالترکسان که در سال ۱۹۵۶ ساخته شد یک داروی برابر تاز (آنتاگونیست) رقابتی شبه تریاکی با قدرت دو و نیم برابر نالوکسان می باشد و مصرف آن به صورت خوراکی است (۱). نیمه عمر دارو یک تا دو ساعت و متابولیت فعال آن ۶ - بتانالترکسول دارای نیمه عمر طولانی تر می باشد. این دارو در موارد متعددی از قبیل وابستگی به مواد، قمار مرضی، می بارگی و اختلالات تکانه ای به کار رفته است (۱). از عوارض مهم دارو بالا رفتن آنزیم های کبدی است، به نحوی که ۲۵٪ مصرف کننده های ۳۰۰ mg یا بیشتر افزایش آنزیم های کبدی را به میزان ۲ تا ۹ برابر داشته اند (۳). برای آنتاگونیست های شبه تریاکی خواص ضد روان پریشی (آنتی سایکوتیک) نیز مطرح شده است (۴). با توجه به اثرات ضد دو پامینی (که فرضیه اصلی برای اثر داروهای ضد روانپریشی می باشد)، این دارو را در برخی مطالعات برای درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا به کار برده اند. این که چگونه اثرات آنتی سایکوتیک اعمال می شود را مرتبط با تعامل بین گیرنده های شبه تریاکی و دوپامینی دانسته اند؛ بدین صورت که شبه تریاک ها بر پایانه های عصبی و جسم سلولی نرون های دو پامینرژیک تاثیر می گذارند (۵). همچنین کاهش آزاد سازی عصب رسانه

(نوروترانسمیتر) دوپامین از هسته آکومبنس نیز صورت می گیرد که این اثر با حذف مهار از نرون های گابا (که منجر به افزایش فعالیت مهارای این نرون های حاوی دوپامین می گردد) صورت می گیرد (۱). نتایج بدست آمده از اثر نالترکسان بر علائم اسکیزوفرنیا متناقض بوده است (۴). در برخی از مطالعات مدت درمان نا کافی بوده (۱۴، ۱۲، ۱۱) و در مواردی دوز نا مناسب دارو بکار رفته که گاهی خارج از پنجره درمانی بوده است (۱۴). گاهی فواصل تجویز آنتاگونیست اپیوئید زیاد بوده و به سطح ثابت سرمی (steady state) نمی رسیده و از داروی با نیمه عمر کوتاه استفاده شده است (۱۸) یا هدف درمان، بررسی علامت خاصی مثل اطوار قالبی (mannerism) یا پرئوشی مرضی بوده (۱۷) یا صرفاً به بررسی اثرات درمانی وابستگی به الکل در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا پرداخته اند (۱۶).

اثرات تقویتی مهار کننده های شبه تریاکی بر آنتی سایکوتیک ها که در ابتدا عنوان می شد (۶) را برخی نتوانسته اند تکرار کنند (۸، ۷) برخی نیز آنرا بهتر از دارو نما ندانسته اند (۹، ۱۰). درمان دو هفته ای با نالترکسان به منظور تقویت اثر آنتی سایکوتیک ها اثری را بر علائم مثبت و منفی نشان نداده (۱۱، ۱۲). اما مطالعه ای بر روی ۱۱ بیمار اثر بخشی آنتاگونیست شبه تریاکی نالمفن را بر علائم مثبت نشان داد ولی این اثر بر علائم منفی بدست نیامده است (۱۳). از طرف دیگر پس از اضافه کردن روزانه ۲۰۰ میلی گرم نالترکسان به رژیم آنتی سایکوتیک بیماران به مدت سه هفته، آنرا بی اثر یافته اند (۱۳). مارچزی و همکاران علی رغم یافته های پیشین خود (۱۲، ۱۱) در تحقیقی دو سوکور با اضافه کردن نالترکسان (۵۰ میلی گرم دوبار در روز) به رژیم نورولپتیک معمول بیماران نتایج خوبی را در بهبود علائم مثبت و بخصوص علائم منفی، صرف نظر از انزوای اجتماعی و پسرفت بیماران بدست آورده اند (۱۵).

مواد و روش ها

این تحقیق به صورت آزمون بالینی تصادفی دو سوکور با دارونما انجام شده است. نمونه ها بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا ی مزمن بستری در مراکز درمانی شهرهای بهشهر و ساری بودند که تحت درمان نگهدارنده با داروهای ضد روانپریشی تیپیک و آتیپیک قرار داشتند. تشخیص آنها بر مبنای معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR توسط کمیسیون پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تایید شده بود. تعداد شصت نفر بیمار به صورت تصادفی طبقه بندی شده به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند (پانزده مرد و پانزده زن در گروه دارو و پانزده مرد و پانزده زن در گروه دارونما). در ابتدای مطالعه دو گروه از نظر جنس، نوع اسکیزوفرنیا (پارانوئید و غیر پارانوئید)، نوع داروی مصرفی (تیپیک و آتیپیک) همسان سازی شدند. این بیماران در ۲ ماه اخیر تغییر دارویی نداشتند و چنانچه از کلوزاپین استفاده می شد حداقل ۶ ماه از شروع یا افزایش دوز آن گذشته بود. معیارهای ورود به مطالعه نمره (PANSS) Positive and Negative Symptom Scale بیشتر از ۸۰ و آنزیمهای کبدی در محدوده نرمال بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل سابقه سوء مصرف مواد قبلی و فعلی، مشکل گوارشی مثل سوء هاضمه، سابقه حساسیت دارویی به نالترکسان در گذشته و نیاز به دریافت مکرردوزهای اضافه آنتی سایکوتیک عند الزوم (PRN) بود. طبق پروتکل تحقیق قرار بر این بود که در طی مدت پژوهش چنانچه بیمار دارو را تحمل نکند و یا آنزیم های کبدی به بیش از دو برابر افزایش یابد، بیمار از تحقیق کنار گذاشته شود (تست های کبدی، قبل تحقیق و سپس هر ۲ هفته در حین تحقیق چک شدند و چنانچه افزایش بیشتر از دو برابر می بود هر هفته چک می شد). که البته موردی که به این دلایل از پژوهش کنار گذاشته شود پیش نیامد. ثبت

پژوهشگران دیگر گرچه با ۲۵ میلی گرم دوبار در روز نالترکسان کاهش مصرف الکل را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا گزارش کرده اند، اما بهبودی در علائم روان پریشی مشاهده نکرده اند (۱۷). محققین دیگری کاهش علائم پریشی مرضی، روان پریشی (سایکوزیس) و هیپوناترمی را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا نشان داده اند (۱۸). گروهی از پژوهشگران کشورمان در تحقیقی که با عنوان اثر افزودن نالترکسان در درمان اسکیزوفرنیا نتیجه گیری کرده اند که نالترکسان تفاوت معنی داری با دارونما در کاهش علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا ندارد. در تحقیق یاد شده اثرات نالترکسان بر روی ۱۷ بیمار دریافت کننده آنتی سایکوتیک و ۱۷ بیمار دریافت کننده دارونما به مدت شش هفته بررسی شده و تنها تغییر معیارهای علایم منفی و آسیب شناسی روانی عمومی از هفته اول تا سوم بین دو گروه معنی دار بوده است. ضمناً در این پژوهش تنها بیمارانی که داروی آنتی سایکوتیک تیپیک دریافت می کردند وارد مطالعه شده بودند. در پژوهش فوق اهمیت انجام آزمون های بالینی دیگری جهت پاسخ به اثربخشی نالترکسان در اسکیزوفرنیا توصیه شده است (۲۲).

در پژوهش حاضر تلاش نموده ایم تا با رفع محدودیت های یاد شده (تعداد کم نمونه، عدم کاربرد پرسشنامه استاندارد، پیگیری کوتاه مدت، دوز کم تر نالترکسان، عدم بررسی کل علایم بیماری) در تحقیقی دو سوکور و با استفاده از ابزار استاندارد PANSS، اثر اضافه کردن نالترکسان به داروهای آنتی سایکوتیک تیپیک و آتیپیک را بر علائم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن بستری در شهرهای بهشهر و ساری بررسی نماییم. منظور از اسکیزوفرنیای مزمن در این مقاله طول مدت بیماری بیشتر از دو سال می باشد.

یافته ها

۳۰ بیمار در گروه مورد (نالترکسان) و ۳۰ بیمار در گروه شاهد (دارونما) وارد شدند. ویژگی های زمینه ای بیماران در دو گروه در جدول شماره ۱ مقایسه شده است. همانگونه که در جدول ملاحظه می گردد بیماران گروه درمان با نالترکسان اختلاف معنی داری با گروه دارونما از نظر سن، جنس، سطح تحصیلات، تاهل یا مجرد، مدت بیماری و طول مدت بستری کنونی نداشته اند. هم چنین نتایج آزمایشات پاراکلینیکی اولیه و نیز مقایسه مجموع نمرات مثبت، منفی، جنرال و S و نمره کل PANSS در ابتدای مطالعه در دو گروه مورد و شاهد تفاوت نداشت ($P > 0/05$). مقایسه تست های کبدی در طول زمان مطالعه در گروه ها تفاوت معنی داری از نظر آماری نشان نداد ($P > 0/05$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: مقایسه ویژگی های زمینه ای بیماران در دو گروه

مورد و شاهد			
متغیر	گروه درمانی	گروه دارونما	P
سن (انحراف معیار ± میانگین)	۳۸/۹±۹/۷	۴۰/۱۹±۱۱/۱	۰/۴۵۳
جنس (زن/مرد)	۱۵/۱۵	۱۵/۱۵	۱/۰۰۰
درصد تاهل	۵۰/۰	۵۶/۷	۰/۱۴۷
سال های تحصیلی (انحراف معیار ± میانگین)	۶/۸±۴/۶	۷/۰±۴/۷	۰/۸۲۵
سن شروع بیماری (سال) (انحراف معیار ± میانگین)	۲۰/۳±۶/۷	۲۰/۳±۶/۷	۰/۹۸۶
طول مدت (سال) بیماری (انحراف معیار ± میانگین)	۱۸/۶±۷/۴	۲۰/۵±۹/۴	۰/۸۸۳
مدت بستری فعلی سال (انحراف معیار ± میانگین)	۳/۳±۱/۶	۳/۲±۱/۵	۰/۶۹۱

علائم مثبت و منفی با استفاده از ابزار PANSS قبل از شروع درمان و سپس هر دو هفته و همچنین دو هفته پس از پایان دوره درمانی مجموعاً پنج نوبت در کل مدت مطالعه همراه با بررسی عوارض جانبی ناخواسته احتمالی توسط دو نفر دستیار روان پزشکی که از گروه ها بی اطلاع بودند، تکمیل گردید. پایایی بین ارزیابی ها (inter rater reliability) قبل از آغاز پژوهش ارزیابی شد که بالای ۸۰ درصد بود.

طول دوره درمان شش هفته بود. میزان داروی نالترکسان برای گروه مورد مطالعه ۵۰ میلی گرم برای هفته اول و سپس ۱۰۰ میلی گرم از هفته دوم تا پایان دوره تحقیق بود. به گروه شاهد هم به صورت دوسوکور دارونما تجویز شد (در هر دو گروه به صورت افزودن به داروهای نگهدارنده آنان). دارونما توسط کارخانه سازنده دارو دقیقاً مشابه دارو تولید شده بود و تنها تفاوت آن با دارو عدم وجود ماده موثره در کپسول های دارو نما بود. دو گروه از نظر سن و جنس و نوع داروی آنتی سایکوتیک مصرفی همسان سازی شدند.

نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ۱۰ مدل آماری repeated measurement ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با توجه به کاربرد های مختلف نالترکسان و سوابق استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و همچنین بالا بودن دوز توکسیک دارو از نظر کبدی (۲۰٪ در دوز بالای ۳۰۰) و همچنین انجام تست های کبدی و در نظر داشتن از مطالعه در صورت بروز خروج عوارض، خطری بیماران را تهدید نمی کرد. از ولی یا قیم یا سازمان مسئول رضایت نامه کتبی آگاهانه و از بیماران رضایت شفاهی اخذ گردید. ضمناً داروی نالترکسان و آزمایشات یاد شده در این تحقیق برای بیماران رایگان بود.

جدول شماره ۲: مقایسه تغییرات نتایج آزمایشات کبدی بیماران در دو گروه مورد و شاهد در طول زمان

P	پیگیری آخر انحراف معیار $\pm$ میانگین	پیگیری اول انحراف معیار $\pm$ میانگین	ابتدای مطالعه انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه	
				متغیر	
۰/۷۸۴	۲۱/۴۳ $\pm$ ۱۱/۵۴	۲۲/۵۰ $\pm$ ۱۴/۵۲	۲۲/۱۳ $\pm$ ۱۰/۰۸	شاهد	ALT
	۲۰/۸۰ $\pm$ ۱۴/۹۹	۲۳/۵۰ $\pm$ ۱۳/۷۶	۲۴/۲۰ $\pm$ ۲۱/۵۲	مورد	
۰/۲۳۰	۲۳/۱۷ $\pm$ ۱۰/۲۴	۲۷/۱۳ $\pm$ ۱۲/۹۲	۲۲/۲۷ $\pm$ ۶/۸۳	شاهد	AST
	۲۲/۴۰ $\pm$ ۹/۷۳	۲۲/۷۷ $\pm$ ۹/۴۲	۲۰/۰۷ $\pm$ ۱۱/۴۵	مورد	
۰/۴۸۳	۱۲۴/۱۷ $\pm$ ۶۱/۷۶	۱۱۱/۷۰ $\pm$ ۵۵/۷۰	۹۱/۳۰ $\pm$ ۴۲/۵۲	شاهد	ALP
	۱۱۴/۳۴ $\pm$ ۶۱/۸۰	۱۰۷/۷۳ $\pm$ ۵۰/۴۹	۸۰/۶۷ $\pm$ ۲۹/۲۶	مورد	
۰/۱۰۵	۰/۶۶ $\pm$ ۰/۱۶	۰/۷۰ $\pm$ ۰/۲۰	۰/۷۷ $\pm$ ۰/۱۸	شاهد	Bilirubin
	۰/۶۲ $\pm$ ۰/۱۹	۰/۶۳ $\pm$ ۰/۱۶	۰/۷۲ $\pm$ ۰/۱۵	مورد	

هم چنین به منظور بررسی وجود تفاوت‌های احتمالی میان بیماران دریافت کننده داروهای آنتی سایکوتیک تیپیک و بیماران دریافت کننده آنتی سایکوتیک آتیپیک، مقایسه آماری میان دو گروه انجام شد که نمره کل PANSS و زیرگروه‌های آن تفاوت معنی داری را در طول زمان نشان نداد ($P > ۰/۰۵$) (جدول شماره ۴). مقایسه مشابه در دو گروه جنسی نتیجه مشابهی را نشان داد ($P < ۰/۰۵$).

جدول شماره ۳ تغییرات نمرات کل، علائم مثبت، منفی و جنرال و S (supplement) بیماران را در طول مدت مطالعه در گروه‌های مورد و شاهد نشان می‌دهد. همانگونه که در جدول ملاحظه می‌گردد در میان چهار زیرگروه علائم PANSS (مثبت، منفی، جنرال و S) بیشترین تفاوت در نمرات معیار S (Supplement) مشاهده می‌شود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد ($P = ۰/۰۸۴$).

جدول شماره ۳: مقایسه تغییرات مجموع نمرات مثبت، منفی، جنرال و S بیماران در دو گروه مورد و شاهد در طول زمان

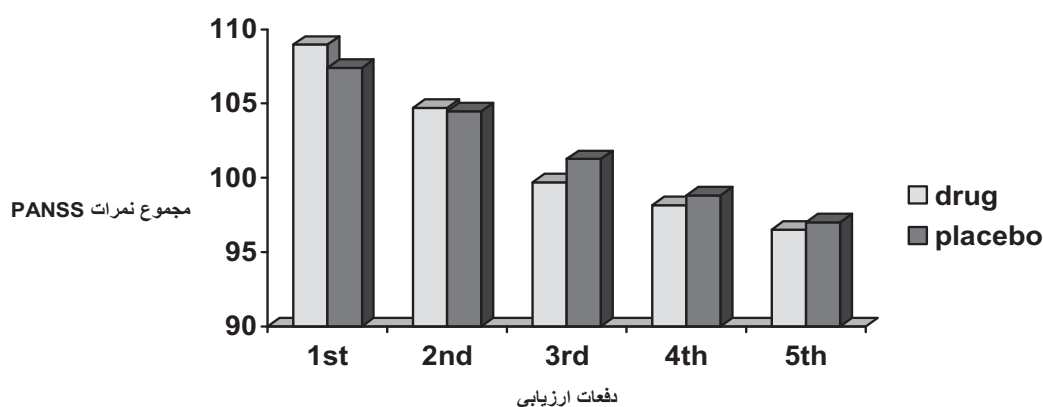
P	پیگیری سوم انحراف معیار $\pm$ میانگین	پیگیری دوم انحراف معیار $\pm$ میانگین	پیگیری اول انحراف معیار $\pm$ میانگین	ابتدای مطالعه انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه	
					متغیر	
۰/۴۱۵	۱۹/۶۷ $\pm$ ۴/۶۳	۲۰/۳۳ $\pm$ ۴/۵۵	۲۰/۷۷ $\pm$ ۴/۷۵	۲۱/۴۳ $\pm$ ۵/۰۸	۲۲/۰۷ $\pm$ ۵/۲۸	مجموع نمرات مثبت
	۲۰/۴۳ $\pm$ ۴/۸۶	۲۰/۹۳ $\pm$ ۵/۰۲	۲۱/۳۳ $\pm$ ۵/۳۳	۲۲/۸۷ $\pm$ ۵/۳۲	۲۳/۹۰ $\pm$ ۵/۹۰	دارو
۰/۹۷۲	۲۴/۶۷ $\pm$ ۵/۶۳	۲۵/۱۰ $\pm$ ۵/۸۰	۲۵/۶۷ $\pm$ ۶/۰۴	۲۶/۲۷ $\pm$ ۶/۱۲	۲۶/۸۷ $\pm$ ۵/۷۸	مجموع نمرات منفی
	۲۴/۴۷ $\pm$ ۵/۸۲	۲۴/۷۰ $\pm$ ۵/۶۹	۲۵/۲۰ $\pm$ ۶/۳۵	۲۶/۷۰ $\pm$ ۵/۹۹	۲۷/۲۳ $\pm$ ۵/۹۷	دارو
۰/۶۹۹	۴۴/۸۰ $\pm$ ۵/۷۰	۴۵/۳۷ $\pm$ ۵/۷۷	۴۶/۴۷ $\pm$ ۵/۴۳	۴۸/۱۳ $\pm$ ۵/۱۱	۴۹/۷۰ $\pm$ ۵/۳۱	مجموع نمرات جنرال
	۴۴/۴۷ $\pm$ ۴/۵۲	۴۵/۲۰ $\pm$ ۴/۷۰	۴۵/۸۷ $\pm$ ۴/۶۳	۴۷/۲۰ $\pm$ ۳/۹۸	۴۹/۴۳ $\pm$ ۴/۷۱	دارو
۰/۰۸۴	۷/۹۰ $\pm$ ۱/۳۵	۸/۰۳ $\pm$ ۱/۶۵	۸/۳۷ $\pm$ ۱/۸۸	۸/۶۳ $\pm$ ۲/۲۷	۸/۷۷ $\pm$ ۲/۱۴	مجموع نمرات S
	۷/۱۷ $\pm$ ۱/۵۳	۷/۳۳ $\pm$ ۱/۵۴	۷/۳۰ $\pm$ ۱/۳۴	۷/۹۳ $\pm$ ۱/۵۱	۸/۴۰ $\pm$ ۱/۹۰	دارو
۰/۹۴۲	۹۷/۰۳ $\pm$ ۱۱/۸۲	۹۸/۸۳ $\pm$ ۱۱/۹۱	۱۰۱/۲۷ $\pm$ ۱۱/۱۰	۱۰۴/۴۷ $\pm$ ۱۰/۹۸	۱۰/۴۰ $\pm$ ۱۰/۹۰	مجموع کل نمرات
	۹۶/۵۳ $\pm$ ۱۰/۱۴	۹۸/۱۷ $\pm$ ۱۰/۴۱	۹۹/۷۰ $\pm$ ۱۰/۱۹	۱۰۴/۷۰ $\pm$ ۸/۷۱	۱۰۸/۹۷ $\pm$ ۱۰/۱۸	دارو

جدول شماره ۴: مقایسه تغییرات مجموع نمرات مثبت، منفی، جنرال و S بیمارانی که قبل از مطالعه داروی تیپیک و آتیپیک مصرف می کردند در طول زمان در گروه مورد

P	پیگیری چهارم	پیگیری سوم	پیگیری دوم	پیگیری اول	ابتدای مطالعه	گروه	
						متغیر	
	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین		
۰/۲۷۷	۱۹/۶۷ $\pm$ ۵/۲۷	۱۹/۶۷ $\pm$ ۵/۱۰	۱۹/۴۴ $\pm$ ۵/۶۴	۲۰/۸۹ $\pm$ ۵/۴۲	۲۲/۰۰ $\pm$ ۶/۱۸	تیپیک	مجموع
	۲۰/۷۶ $\pm$ ۴/۷۷	۲۱/۴۸ $\pm$ ۵/۰۲	۲۲/۱۴ $\pm$ ۵/۱۲	۲۳/۷۱ $\pm$ ۵/۱۷	۲۴/۷۱ $\pm$ ۵/۷۴	آتیپیک	نمرات مثبت
۰/۳۸۸	۲۶/۳۳ $\pm$ ۶/۳۰	۲۶/۴۴ $\pm$ ۶/۱۹	۲۷/۲۲ $\pm$ ۷/۷۶	۲۷/۵۶ $\pm$ ۷/۳۰	۲۸/۶۷ $\pm$ ۷/۳۷	تیپیک	مجموع
	۲۳/۶۷ $\pm$ ۵/۵۶	۲۳/۹۵ $\pm$ ۵/۴۵	۲۴/۳۳ $\pm$ ۵/۶۳	۲۶/۳۳ $\pm$ ۵/۵۰	۲۶/۶۲ $\pm$ ۵/۳۵	آتیپیک	نمرات منفی
۰/۵۶۹	۴۴/۹۸ $\pm$ ۴/۶۵	۴۶/۱۱ $\pm$ ۵/۱۸	۴۶/۷۸ $\pm$ ۴/۹۷	۴۷/۲۲ $\pm$ ۴/۶۸	۵۰/۴۴ $\pm$ ۶/۱۳	تیپیک	مجموع
	۴۴/۲۹ $\pm$ ۴/۵۷	۴۴/۸۱ $\pm$ ۴/۵۶	۴۵/۴۸ $\pm$ ۴/۱۴	۴۷/۱۹ $\pm$ ۳/۷۶	۴۹/۰۰ $\pm$ ۴/۰۶	آتیپیک	نمرات جنرال
۰/۶۹۸	۷/۴۴ $\pm$ ۱/۵۹	۷/۵۶ $\pm$ ۱/۵۹	۷/۷۸ $\pm$ ۱/۳۹	۷/۸۹ $\pm$ ۱/۶۲	۸/۲۲ $\pm$ ۱/۷۹	تیپیک	مجموع
	۷/۰۵ $\pm$ ۱/۵۳	۷/۲۴ $\pm$ ۱/۵۵	۷/۱۰ $\pm$ ۱/۳۰	۷/۹۵ $\pm$ ۱/۵۰	۸/۴۸ $\pm$ ۱/۹۹	آتیپیک	S نمرات
۰/۷۵۰	۹۸/۳۳ $\pm$ ۹/۹۰	۹۹/۷۸ $\pm$ ۱۰/۱۶	۱۰۱/۲۲ $\pm$ ۱۰/۲۴	۱۰۳/۵۶ $\pm$ ۱۰/۳۲	۱۰۹/۳۳ $\pm$ ۱۲/۸۶	تیپیک	مجموع
	۹۵/۷۶ $\pm$ ۱۰/۳۹	۹۷/۴۸ $\pm$ ۱۰/۶۸	۹۹/۰۵ $\pm$ ۱۰/۳۴	۱۰۵/۱۹ $\pm$ ۸/۱۶	۱۰۸/۸۱ $\pm$ ۹/۱۶	آتیپیک	کل نمرات

زمان مطالعه در دو گروه نشان میدهد که تفاوت معنی داری ملاحظه نگردید.

نمودار شماره ۱ تغییرات نمرات کل PANSS (مجموع علائم مثبت، منفی و جنرال و S) را در طول



نمودار شماره ۱: مقایسه تغییرات مجموع نمرات کل علائم بیماران در دو گروه مورد و شاهد در طول زمان

بحث

در سال های اخیر بررسی نقش سیستم اویوئیدی و تغییرات آن در سایکوپاتولوژی بیماری اسکیزوفرنیا موضوعی است که توجه محققین را به خود معطوف داشته است. فرضیات مرتبط با موضوع فوق بیشتر بر نقش اویوئید ها بر پایانه های عصبی و جسم سلولی نرون های دوپامینرژیک و کاهش ترشح دوپامین از هسته آکومبنس تاکید ورزیده اند. بر همین اساس تحقیقاتی در خصوص درمان با آنتا گونیست های سیستم اویوئیدی در درمان اسکیزوفرنیا طی دهه گذشته صورت پذیرفته است که نتایج تکرار پذیر و یکسانی از آنها حاصل نگردیده است. تحقیق حاضر با رفع بعضی از کاستی های مطالعات قبلی، با استفاده از حجم نمونه بیشتر ($n=60$) و بررسی دقیق تر علائم (آزمون PANSS هر دو هفته یکبار، مجموعاً پنج نوبت) و مدت طولانی تر نسبت به تعدادی از مطالعات (شش هفته) و با دوز ۱۰۰ میلی گرم نالترکسان و در دو گروه بیمار دریافت کننده داروهای آنتی سایکوتیک تیپیک و آتیپیک صورت پذیرفته است. یافته های حاصل از پژوهش حاضر اثرات مثبتی به دنبال افزودن داروی نالترکسان در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا نشان نداد. این موضوع چه در بیمارانی که داروی آنتی سایکوتیک تیپیک و چه در بیمارانی که داروی آنتی سایکوتیک آتیپیک دریافت می کردند صدق می کرد و از این جهت با مطالعه سرنیاک و گلیر (۱۴) که بر بی تاثیر بودن نالترکسون در مقایسه با دارونما در درمان بیماری اسکیزوفرنیا دلالت دارد همسو می باشد. هم چنین با نتیجه گیری کلی حاصل از مطالعه اربابی و همکاران همسواست (۲۲). اما از سوی دیگر با مطالعه مارچزی و همکارانش (۱۲) که دوز ۱۰۰ میلی گرم نالترکسان را در درمان اسکیزوفرنیا موثر یافته اند مغایرت دارد. تنها اختلاف قابل توجه مشاهده

شده این مطالعه در گروه دریافت کننده دارو و دارونما تغییر در مجموع نمرات زیر گروه (S supplement) ($P < 0.084$) بویژه S2 ($P < 0.07$) بوده است که این یافته از نظر آماری معنی دار نمی باشد. هم چنین تغییرات مشاهده شده در علائم مثبت در طول زمان مطالعه بیش از علائم منفی و آسیب شناسی روانی عمومی و نیز مجموع کل نمرات PANSS بوده است. اما تغییرات فوق نیز در سطح معنی داری از نظر آماری نمی باشد. مقایسه نمرات زیر گروه های چهارگانه (علائم مثبت، علائم منفی، آسیب شناسی روانی عمومی و مجموع کل نمرات PANSS) در طول زمان مطالعه در دو گروه بیماران دریافت کننده داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک و بیماران دریافت کننده آنتی سایکوتیک تیپیک (در گروه نالترکسان) حاکی از عدم تفاوت معنی دار در اثرات نالترکسان میان این گروه هاست و همین نتیجه در دو گروه جنسی نیز تکرار شده است. از سوی دیگر یافته های این مطالعه نشان می دهند که افزودن نالترکسان به رژیم معمول بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا موجب تشدید علائم زیر گروه های چهارگانه آنان نشده است، که از این نظر با مطالعه سرنیاک و همکارانش (۱۴) متفاوت است. با توجه به اطلاعات این تحقیق می توان نتیجه گیری نمود که دوز یکصد میلی گرم نالترکسان برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا قابل تحمل بوده و عارضه جانبی مهمی ایجاد نمی نماید و شاید بتوان گفت با دوزهای مورد استفاده در این تحقیق، کنترل منظم آنزیمهای کبدی ضروری نیست. به این ترتیب میتوان نتیجه گرفت دوز ۱۰۰ میلی گرم نالترکسان در بیماران این مطالعه عوارض کبدی ایجاد ننموده است. به طور کلی این مطالعه نشان دهنده عدم تاثیر اضافه نمودن نالترکسان به رژیم درمانی معمول بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا

کنندگی این دارو بر داروهای خاص (مثل کلوزاپین) از سایر پیشنهادها پژوهشی است.

تشکر و سپاس

این تحقیق به صورت پروژه مشترک میان مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و شرکت ایران دارو انجام شده است و تهیه کلیه داروها و دارونمای این پژوهش بر عهده آن شرکت بوده است که به این وسیله از همکاریهای آن شرکت سپاسگزاری می شود. این تحقیق حاصل پایان نامه غلامرضا حاجتی دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

References

1. Krishin-Sarins, Rounsaville BJ, Malley SSO. Opioid Receptor Antagonist Naltrexone and Nalmefen In: Sadock BJ, Sadock VA (Eds). Comprehensive Text book of psychiatry 8th ed. Lippincott: Williams and Wilkins; 2005, p 2875 – 2881.
2. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-Dopamine Antagonists (Atypical or Second-Generation antipsychotic) In: Sadock BJ, Sadock VA (Eds). Comprehensive Text book of psychiatry 8th ed. Lippincott: Williams and Wilkins; 2005. P 2919.
3. Sadock BJ, Sadock VA. synopsis of psychiatry. Lippincott Williams and wilkins; 2003 p 1086 P. 472.
4. Welch EB, Thompson Df. Opiate antagonist for the treatment of schizophrenia .J Clin Pharm Ther, 1994; 19(5): 279-283.

می باشد. از محدودیت های مطالعه می توان به این اشاره کرد که مطالعه صرفاً بر روی بیمارانی بوده که مزمن و مقاوم به درمان بوده اند. تمام بیماران از قبل تحت درمان ضد روان پریشی بودند و دوره پاک شویی (Wash out) نداشتند، و همسان سازی دو گروه از نظر داروهای ضد روان پریشی همسان سازی کلی به صورت دو گروه داروهای تیپیک و آ تیپیک بوده است.

به نظر می رسد ادامه تحقیقات در خصوص فرضیه های مربوط به تاثیر سیستم اپیوئیدی بر سایکوپاتولوژی بیماری اسکیزوفرنیا با دوزهای بالاتری از نالتراکسان و یا سایر ترکیبات موثر بر سیستم اپیوئیدی بتواند شواهد بیشتری را در تعیین نقش سیستم مذکور در بیماری اسکیزوفرنیا فراهم آورد. مطالعه تاثیر نالتراکسان در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای حاد یا بررسی اثر تقویت

5. Schmauss C, Emrich HM. Dopamine and the action of opiates: a reevaluation of the dopamine hypothesis of schizophrenia with special of the dopamine hypotheses of schizophrenia with special consideration of the role of endogenous opioid in the pathogenesis of schizophrenia. Biopsychiatry 1985; 20(11): 1211-1231.
6. Gunne LM, Lindstrom L, Terenius L. Naloxane-induced reversal of schizophrenic hallucination. J Neurotransm 1970; 40:3-19.
7. Nober D, Nober D, Lindstrom L, Tereninsl. Naloxane Treatment for five days ineffective in schizophrenia. Acta Psychiatrica Scand 1983; 67:71.
8. Pickar, Pickav D, Giordano A, Chelli F, Repeated naloxane administration in schizophrenia: a phase II world Health

- organization study. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 440- 448.
9. Githin Mj, Rosenblatt M. possible withdrawal from endogenous opiate in schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1978; 35: 377-378.
10. Githin MJ, Gener RH, Rosenblatt M. Assessment of naltrexone in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1981; 7:51-53.
11. Marchesi GF, Santone G, Cotani P, Giordano A, Chelli F Naltrexone in chronic negative schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 29 [supp]: 536.
12. Marchesi GF, et al. Naltrexone in chronic Negative schizophrenia *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 56 A-57A.
- 13- Rapaport MH, Danial P, Thowpson DF, Gener RH. Beneficial effect of nalmefan augmentation in neuroleptic stabilized schizophrenic patients . *Neuro Pharmacol* 1993;9 : 111-115.
- 14-Sernyak MJ,Gener RH, Nober D. Naltrexone Augmentation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology* 1998; 18(3): 248-251.
- 15-Marchesi GF, Santone G The therapeutic role of naltroxone in negative symptom schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19(8): 1239-1249.
- 16- Petrakis IL, Marchesi GF, Cotani P Naltrexone Augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Neuropharmacol* 2004; 172(3): 291-297.
- 17- Becker JA, Santone G, Danial P. Effect of naltrexone on mannerisms and water Imbalance in polydipsic schizophrenics: a pilot study. *Schizophrenia Res* 1995; 17(3): 279-282.
- 18- Nishikawa T, Petrakis FL, Santone G, Thonpson DF. Involvement of the endogenous opioid system in the drinking behavior of schizophrenic patients displaying self-induced water intoxication: a double blind controlled study with Naloxane. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19(3): 252-258.
- 19-Diagnostic & statistical manual of mental Disorders. 4th Ed. Text rev. Washington, DC: American psychiatric Association; 2000.
- 20-Kay SR, Fibrin A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1987; 13(2): 261- 276.
- 21-Kay SR, Opler LA, Linden Mayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatric Res* 1988; 2(1): 99-110.
22. Arbabi M, Sardarpor SH, Samimi M. Augmentation of naltroxane in treatment of schizophrenia double blind placebo controlled study. *Andishe-o-raftar* 12 (1);49-54(Persian).