Archive of SID

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هجدهم شماره ۶۶ مهروآبان سال ۱۳۸۷ (۱۸- ۱۰)

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

جواد ستاره* غلامرضا حاجتی** مهران ضرغامی*** فرشید علاءالدینی****
سید محمد مهدی میرزاده**

چکیده

سابقه و هدف: در سال های اخیر بررسی سیستم اوپیوئیدی 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 آکومبنس و اثرات داروهای برابر تاز شبه تریاکی در درمان بیماری فوق مورد توجه بالینگران قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها :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.

یافته‌ها: علائم چهارگانه (علائم مثبت، علائم منفی، روان-آسیب شناسی عمومی و مجموع کل نمرات PANSS) در طول مدت مطالعه در گروه‌های 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 دارو های آنتی سایکوتیک تیپیک و یا آتیپیک بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا ی مزمن، طی شش هفته اثرات درمانی مثبتی ندارد.

واژه‌های کلیدی: آنتی سایکوتیک ،اسکیزوفرنیا، اوپیوئید، نالترکسان

مقدمه

روان گسیختگی یا اسکیزو فرنیا 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 بیمارمنجرشده، 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).

+ **مولف 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 مازندارن
** دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندارن ، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

www.SID.ir

Archive of SID

در ایـــن میـــان علائـــم منفـــی ایـــن بیمـــاران 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) آتیپک نسبت به داروهای سنتی ذکر شده است، اما حتی شش ماه درمان با کلوزاپین در ۴۰درصد 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 mg ۳۰۰ 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 مهاری 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 پرنوشی مرضی بوده (۱۷) یا صرفاً به بررسی اثرات درمانی وابستگی به الکل در بیماران مبتلا به اسکیزو فرنیا 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 (۱۰، ۹) . 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 نا لمفن 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 نالتروکسان 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

www.SID.ir

پژوهشگران دیگر گر چه 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 پرنوشی 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 نا لترکسان در درمان اسکیزوفرنیا نتیجه گیری کرده اند که نا لترکسان تفاوت معنی داری با دارونما در کا هش علایم 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 معیار های علایم منفی و آسیب شناسی روانی عمومی از هفته اول تا سوم بین دو گروه معنی دار بوده است . ضمنا در این پژوهش تنها بیمارانی که داروی آنتی سایکوتیک تیپک 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 سو کور و با استفاده از ابزار استاندارد PANSS ،اثر اضافه کردن نالترکسان به داروهای آنتی سایکوتیک تیپک و آتیپک را بر علائم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرونیای 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.

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 براین 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

Archive of SID

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 مجموعا پنج نوبت در کل مدت مطالعه همراه با بررسی عوارض جانبی ناخواسته احتمالی توسط دو نفر دستیار روا نپزشکی 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 مطا لعه 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 و 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 ازمطالعهدر 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. ضمنا داروی نالترکسان و آزمایشات یاد شده در این تحقیق برای بیماران رایگان بود.

یافته ها

۳۰ بیمار در گروه مورد (نالترکسان) و ۳۰ بیمار در گروه شاهد (دارو نما) 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 تجرد ، 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 ونمره 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 گروهها 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
سال‌های 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 بیماری (سال) (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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

www.SID.ir

Archive of SID

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

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

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 می گردد در میان چهار زیر گروه علائم PANSS (مثبت، منفی، جنرال و S) بیشترین تفاوت در نمرات معیار S (Supplement) مشاهده می شود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی باشد (P= ۰/۰۸۴).

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 زیرگروهها ی آن تفاوت معنی داری را در طول زمان نشان نداد (P > ۵/۰۵) (جدول شماره ۴). مقایسه مشابه در دو گروه جنسی نتیجه مشا بهی را نشان داد (P < ۰/۰۵).

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

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

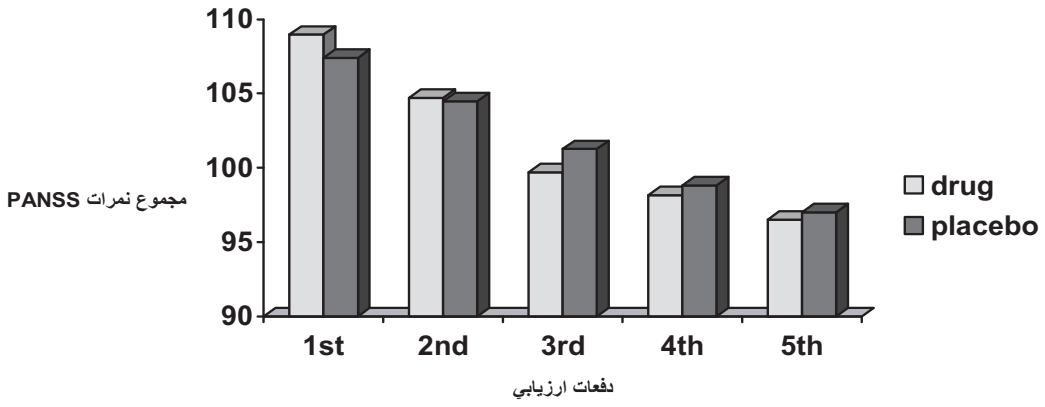
www.SID.ir

Archive of SID

جدول شماره ٤ : 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

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

نمودار شماره ۱ تغییرات نمرات کل PANSS (مجموع علائم مثبت ، منفی و جنرال و S) را در طول زمان مطالعه در دو گروه نشان میدهد که تفاوت معنی داری ملاحظه نگردید.



نمودار شماره۱ : مقایسه تغییرات مجموع نمرات کل علائم بیماران دردو گروه مورد و شاهد در طول زمان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

www.SID.ir

بحث

در سال های اخیر بررسی نقش سیستم اوپیوئیدی 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 اوپیوئید 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 اوپیوئیدی 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، مجموعا 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 ازپژوهش 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 گلیزر (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 ز یر 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 گروههای چهارگانه (علائم مثبت، علائم منفی، آسیب شناسی روانی عمومی و مجموع کل نمرات PANSS) در طول زمان مطالعه در دوگروه 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 تکرارشده 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

www.SID.ir

Archive of SID

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 روانپریشی همسان سازی کلی به صورت دو گروه داروهای تیپیک وآ 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 نالترکسان و یا سایر ترکیبات موثر بر سیستم اپیوئیدی بتواند شواهد بیشتری را در تعیین نقش سیستم مذکور در بیماری اسکیزوفرنیا فراهم آورد. مطالعه تاثیر نالترکسان در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای حاد یا بررسی اثر تقویت کنندگی این دارو بر داروهای خاص (مثل کلوزاپین) از سایر پیشنهادهای 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 دارونما ی 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). Comperehensive 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). Comprehamire 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.

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. Biopsychiarty 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

www.SID.ir

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 naltroxone 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 Neuropsychophar mocol 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.Nenropharmacol 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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]