

تأثیر سیتالوپرام، آلپرازولام و کلومیپرامین در کاهش علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا

مقدمه: علائم منفی به منزله یکی از علائم پنج گانه جدول تشخیصی اسکیزوفرنیا در DSM IV، از موانع مهم بر سر راه توان بخشی این دسته از بیماران و ایجاد ارتباط از سوی آنان با سایرین می باشد و از جمله روش های مورد بحث برای تقلیل این علائم استفاده از داروهای کمکی به انضمام درمان های جاری است. در این پژوهش نقش سیتالوپرام، کلومیپرامین و آلپرازولام را در کاهش علائم منفی بررسی می نمایم.

مواد و روش تحقیق: چهل بیمار اسکیزوفرنیک بستری در بلوک سالمندان مرد در مرکز روان پزشکی رازی به طور راندوم انتخاب و به طور دوسوکور^(۱) به صورت چهار گروه به ترتیب تحت درمان با سیتالوپرام ۲۰ میلی گرم، آلپرازولام ۱۷۵ میلی گرم، کلومیپرامین ۲۵ میلی گرم و بالاخره پلاسبو به اضافه رژیم درمانی جاری شان (شامل آنتی سایکوتیک های تیپیکال) قرار گرفتند. پس از دو هفته دوز داروها به دو برابر افزایش یافت و این روند به مدت دو هفته دیگر ادامه یافت و سپس داروها قطع گردید. وجود و شدت علائم منفی در ابتدا و قبل از آغاز درمان و سپس در انتهای هفته دوم و بالاخره در انتهای هفته چهارم با استفاده از مقیاس SANS کنترل و ثبت گردید. در طی این مدت (۴ هفته) هیچ گونه عارضه جانبی خاصی که موجب ناراحتی بیماران یا قطع دارو گردد مشاهده نشد. پس از استخراج اطلاعات به دست آمده و با استفاده از روش محاسبات آماری Z و $Chisquare (X^2-test)$ ارتباط بین متغیرها سنجیده گردید.

یافته ها: سه داروی سیتالوپرام، آلپرازولام و کلومیپرامین موجب تقلیل شدت علائم منفی به ترتیب در ۸۰، ۵۰، و ۵۰٪ بیماران گروه خود گردیدند. در اکثریت قریب به اتفاق بیماران، این کاهش محدود به ۲۰٪ از سطح پایه باقی ماند. در این بین کلومیپرامین در دو مورد به میزان ۴۰٪ علائم منفی را کاهش داد. هم چنین کلومیپرامین بیش از دو تای دیگر بر علائم شدید منفی تأثیر داشت اما تأثیر داروها به طور کلی بر روی بیماران دارای علائم منفی متوسط و خفیف بیش از علائم منفی شدید بود. تقلیل علائم منفی به طور غیر وابسته به یکدیگر صورت گرفته بود و در بیماران مختلف از ترکیب متنوعی برخوردار بود. بین گروه سالمندان و غیر سالمندان از بابت تأثیر داروها تفاوتی ملاحظه نگردید. هیچ یک از بیماران گروه کنترل تحت تأثیر پلاسبو با تقلیل علائم منفی مواجه نگردیدند.

نتیجه: سه داروی سیتالوپرام، آلپرازولام و کلومیپرامین می توانند در کاهش علائم منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا نقش مفیدی را ایفا نمایند. در این بین تأثیر مثبت سیتالوپرام با توجه به احتمال عوارض و تداخلات دارویی کم تر نسبت به دو تای دیگر قابل توجه است.

دکتر سعید شجاع شفتی
استادیار دانشگاه علوم بهزیستی
و توان بخشی

واژگان کلیدی: اسکیزوفرنیا / علائم منفی / سیتالوپرام / کلومیپرامین / آلپرازولام

مقدمه

ضدافسردگی‌ها مثل هتروسیکلیک‌ها، و بازدارنده‌های جذب مجدد سروتونین و MAOI آنتی‌کلیترژیک‌ها، و بنزودیازپین که به عنوان درمان‌های کمکی به رژیم دارویی بیمار تحت کنترل و با ثبات اضافه می‌گردد و در نهایت نورولپتیک‌های نوین (غیراستاندارد) به خصوص کلوزاپین و اولانزاپین که ظاهراً به طور مستقل و همراه با تقلیل علائم مثبت موجب تخفیف علائم منفی نیز می‌گردند، نام برد (۵ و ۸ و ۱۰). آموزش مهارت‌های اجتماعی^(۱۲) نیز مهم‌ترین جزء مربوط به درمان‌های غیردارویی را در این راستا تشکیل می‌دهد (۴).

برحسب یک پژوهش انجام شده بر روی یک صد بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا بستری در مرکز روان‌پزشکی رازی گستردگی علائم منفی در نزد این نمونه از بیماران از ۸۶٪ تا ۹۹٪ و علائم شدید نیز از ۳۰٪ تا ۵۵٪ در نوسان بود و هیچ بیماری بدون علامت منفی نبود. این حجم از معضل در خصوص چنین علائمی بدون تردید انجام پژوهش‌های متعددی را در حوزه تدابیر دارویی و غیردارویی جهت کاهش تعداد و شدت آنان می‌طلبد (۱).

پژوهش فعلی نیز در حوزه‌ی درمان‌های دارویی و با تکیه بر لزوم به کارگیری داروهای کمکی مناسب جهت تقلیل این علائم منفی صورت گرفته است. در این خصوص سه داروی سرتالین به عنوان یکی از جدیدترین و کم عارضه‌ترین داروهای اختصاصی بازدارنده جذب مجدد سروتونین، کلومیپرامین یک‌تری‌سیکلیک که از بازدارندگی جذب مجدد سروتونین به میزان سه برابر نوراپی‌نفرین برخوردار بوده و دارای خواص ضد افسردگی و ضد وسواس است و در نهایت آلپرازولام که به عنوان یک بنزودیازپین از خواص ضداضطرابی و نیز ضدافسردگی برخوردار می‌باشد، برای سنجش قدرت احتمالی‌شان در تخفیف علائم منفی برگزیده شدند. در رابطه با کلومیپرامین و آلپرازولام تحقیقاتی در دهه‌ی نود میلادی صورت گرفته بود که حاکی از موفقیت نسبی برخی از آنان در این امر بوده است، ولی در رابطه با سیتالوپرام جز یک تحقیق که آن هم ناموفق بوده، گزارش دیگری نشده بود. در قسمت بحث این پژوهش در این خصوص و تحقیقات یادشده به طور مبسوط‌تری سخن گفته خواهد شد.

مواد و روش تمقیق

در راستای بررسی اثر داروهای مختلف و در دسترس که از

1-Negative symptoms	2-Restricted up to flat affect
3-Apathy	4-Alogia
5-Anhedonia	6-Volition
7-Asociality	8-Carpenter
9-Deficit syndrome	10-Reality testing
11-Residual subtype	12-Social skills training(SST)

علائم منفی^(۱) به عنوان یکی از علائم پنج‌گانه‌ی جدول تشخیصی اسکیزوفرنیا در DSM IV دارای شش علامت است که عبارتند از (۱) کاهش واکنش‌های هیجانی گذرا نسبت به افکار یا وقایع^(۲) (۲) کاهش کلی نوسانات احساسی - هیجانی، یا بی تفاوتی^(۳) (۳) فقر کلام^(۴) (۴) کاهش علائق و لذت از جنبه‌های گوناگون زندگی^(۵) (۵) کاهش قدرت اراده و تصمیم‌گیری^(۶) (۶) انزوا و دوری از اجتماع^(۷) (۷ و ۲۰).

بنا بر عقیده‌ی کارپنتر^(۸) وجود حداقل ۲ علامت یا بیش‌تر از علائم یادشده به مدت حداقل ۱۲ ماه برای تشخیص سندرمی تحت عنوان سندرم نقصان^(۹) به عنوان یک زیرمجموعه‌ی علائم اسکیزوفرنیا کافی است (۷). در طبقه‌بندی DSM IV نیز وجود علائم فوق به مدت حداقل یک ماه (و در صورت درمان یک هفته) به انضمام یکی دیگر از علائم مثبت یعنی هذیان، توهم، کلام یا رفتار از هم گسیخته (یا دو علامت مثبت یا یک علامت شناپذیرین) که دال بر عدم قدرت تمیز واقعیت از خیال^(۱۰) است، برای تشخیص اسکیزوفرنیا در ابتدا و سپس با استمرار حضور محسوس همین دسته از علائم برای تشخیص زیر نوع اسکیزوفرنیای باقی مانده^(۱۱)، کفایت می‌کند. وجود مواردی هم‌چون اضطراب، سوءظن، عقب ماندگی ذهنی، افسردگی، عوارض دارویی به خصوص پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک‌ها، فقدان محرک‌های محیطی یا به عبارت دیگر محیط بی‌تنوع و کسل‌کننده نیز می‌توانند منجر به حدوث علائم منفی ثانویه و یا تشدید علائم منفی اولیه گردند. علائم منفی را می‌توان یک نقصان اساسی در سیستم‌های اساسی ذی‌ربط در روابط بین فردی از سوی بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا تلقی نمود. چنین نقصانی می‌تواند مانعی بزرگ بر سر راه ترخیص بیماران از بیمارستان‌های روان‌پزشکی و قراردادنشان در چرخه‌ی تسهیلاتی باشد که از سوی روان‌پزشکی جامعه نگر بدین منظور پیش‌بینی شده است. حتی صرف نظر از اهداف و فرآیندهای توان‌بخشی و حرکت بیماران به سوی یک زندگی اجتماعی مستقل یا نیمه مستقل، برقراری روابط بین فردی نیز در درون خانواده و بین اعضاء خانواده یا بین بیمار و پرسنل تیم درمان و توان‌بخشی نیازمند وجود حداقلی از توانایی‌های ارتباط کلامی و غیرکلامی است. از جمله تدابیری که برای کاهش این نقصان مطرح می‌باشند، دو شیوه در قالب درمان‌های دارویی و غیردارویی است. از داروهای مورد استفاده در این خصوص می‌توان از داروهای دوپامینرژیک، آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین، گلیسین و مشتقاتش،

فاصل ۴۶ تا ۶۸ سال قرار داشته و ۲۵٪ آنان برابر یا بیش از ۶۵ سال سن داشتند. نخست درمان‌های کمکی با دوز ۲۰ میلی‌گرم سیتالوپرام، ۰/۷۵ میلی‌گرم آلپرازولام و ۲۵ میلی‌گرم کلومیپرامین برای سه دسته اول و یک قرص پلاسبو نیز برای گروه چهارم به رژیم دارویی بیماران اضافه شد. مجدداً پس از دو هفته، پرسش‌نامه‌ی SANS برای هر بیمار به تفکیک، دوباره مورد ارزیابی قرار گرفت و تغییرات پیش‌آمده در این مدت در آن ثبت گردید. در خاتمه‌ی دو هفته‌ی اول، آغاز طرح دوز داروها به دو برابر افزایش یافت و در انتهای هفته چهارم آغاز پژوهش، یا به عبارت دیگر دو هفته پس از آغاز دوزهای ۴۰ میلی‌گرم برای سیتالوپرام، ۱/۵ میلی‌گرم برای آلپرازولام و ۵۰ میلی‌گرم برای کلومیپرامین و دو قرص پلاسبو برای سومین و آخرین مرتبه مقیاس SANS مورد ارزیابی نهایی قرار گرفته و تغییرات پیش‌آمده در بیماران در مقایسه با ابتدا و هفته‌ی دوم پژوهش ثبت شد. در خاتمه‌ی هفته چهارم داروهای کمکی قطع گردید. در طول مدت پژوهش انجام شده هیچ بیماری به دلیل بروز عوارض دچار مشکل نشده و از طرح حذف نگردید و تنها یک نفر از بیماران تحت درمان با آلپرازولام با اولین دوز در شدت علائم منفی دچار سیر نسبتاً قهقراپی شد (Sedation) که در هفته سوم و به دنبال افزایش دوز، مجدداً به سطح قبلی علائم بازگشت (Tolerance).

بمات و نتیجه‌گیری

بنابر اطلاعات استخراج شده از این پژوهش، ۸۰٪ بیماران گروه اول (سیتالوپرام)، ۵۰٪ بیماران گروه دوم (آلپرازولام) و ۵۰٪ بیماران گروه سوم (کلومیپرامین) به نحوی تحت تأثیر درمان‌های کمکی یادشده، قرار گرفتند (جدول ۱).

قابلیت تقلیل شدت علائم منفی در نزد بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا برخوردار باشند و مقایسه میزان تأثیرشان با یکدیگر، در ماه بهمن سال ۱۳۸۱ پژوهشی به صورت دوسوکور در مرکز روان‌پزشکی رازی صورت گرفت. در این تحقیق چهار بیمار اسکیزوفرنیک بستری در بلوک سالمندان (بخش نگهداری)، که از عقب ماندگی ذهنی، افسردگی، علائم خلقی دو قطبی، ضایعات نورولوژیک (مثل بیماری پارکینسون) یا عوارض بارز اسکیزوپیرامیدال (پارکینسونیسم)، کرولالی، علائم حاد و غیرقابل کنترل برخوردار نبودند، براساس شماره پرونده به ترتیب از شماره یک شروع به انتخاب و با رعایت موارد شمول و استثنای فوق‌الذکر ۴۰ نفر از مجموع ۶۷ بیمار بستری در بلوک مذکور برگزیده شدند و به چهار دسته ده نفری تقسیم گردیدند. دسته‌ی اول تحت درمان با سیتالوپرام، دسته‌ی دوم تحت درمان با آلپرازولام، دسته‌ی سوم تحت درمان با کلومیپرامین و دسته‌ی چهارم تحت درمان با پلاسبو (گروه کنترل) قرار گرفتند. ارزیابی علائم منفی در این چهار دسته با استفاده از مقیاس (Scale of assessment of negative symptoms) SANS صورت پذیرفت (۶ و ۷). در ابتدا به عنوان یک سنجش اولیه و پایه برای تمامی چهار بیمار شرکت کننده در تحقیق فعلی، قبل از آغاز درمان‌های کمکی فوق، پرسش‌نامه SANS پر شده و تعداد و شدت علائم منفی مشخص گردید. پنج دسته‌ی اصلی علائم منفی، یعنی تقلیل هیجان‌های، فقر کلام، بی‌ارادگی و بی‌تفاوتی، انزوا و عدم لذت از مواهب و تقلیل توجه، در قالب بیست و چهار جزء تقسیم و از شماره‌ی ۱ تا ۵ برحسب افزایش شدت علائم نمره‌گذاری می‌گردیدند. از شماره‌ی ۱ تا ۳، جزء علائم خفیف تا متوسط و از شماره‌ی ۴ تا ۵ نیز جزء علائم برجسته تا شدید در نظر گرفته می‌شوند. طیف سنی بیماران در حد

جدول شماره ۱ - تعداد بیمارانی که تحت تأثیر داروی کمکی از شدت علائم منفی‌شان کاسته شده است، به تفکیک علائم در کل.

تعداد بیماران فایده‌گرفته از درمان به تفکیک علائم	تعداد بیمارانی که تحت تأثیر داروی کمکی از شدت علائم منفی‌شان کاسته شده است، به تفکیک علائم					علائم منفی	دارو
	Attention deficit	Anhedonia asociality	Avolition apathy	Alogia	Affective blunting		
تعداد بیماران فایده‌گرفته از درمان از کل ده نفر							
۸	۴	۳	۴	۴	۵	سیتالوپرام 20-40mg	
۵	۲	۲	۴	۳	۳	آلپرازولام 0/75-1/5mg	
۵	۳	۳	۱	۲	۴	کلومیپرامین 25-50mg	
۰	۰	۰	۰	۰	۰	پلاسبو	

کندی هیجان‌ها، انزوا، فقر کلام و بی‌ارادگی، یک نفر تقلیل عدم توجه، یک نفر تقلیل فقر کلام و بی‌ارادگی، یک نفر تقلیل تمامی علائم غیر از انزوا، و در نهایت یک نفر نیز تقلیل تمامی علائم پنجگانه را به همراه داشته است. این کیفیت در گروه تحت درمان با آلپرازولام و کلومیپرامین نیز مشهود بود (جدول ۲).

این تأثیر معمولاً به صورت تقلیل، در حدود ۲۰٪ از شدت علائم در مقایسه با سطح پایه (Baseline) در اولین یا دومین دوز دارو به وقوع پیوسته است. این کاهش علائم به طور جدا از یکدیگر و به تفکیک صورت گرفته، به طوری که مثلاً در گروه سیتالوپرام در دو نفر تقلیل شدت کندی هیجان‌ها و عدم توجه، یک نفر تقلیل شدت کندی هیجان‌ها و انزوا، یک نفر تقلیل شدت

جدول ۲ - پاسخ مثبت بیماران به درمان‌های کمکی برحسب نفرات و به تفکیک علائم

Attention Deficit	Anhedonia	Avolition	Alogia	Affective Blunting	تعداد بیماران برحسب نفرات	علائم منفی
						دارو
+	+	+	+	+	۱	سیتالوپرام
+		+	+	+	۲	
	+	+	+	+	۳	
+				+	۴	
+				+	۵	
	+			+	۶	
		+	+		۷	
+					۸	
+	+	+	+	+	۱	آلپرازولام
	+	+	+	+	۲	
+		+			۳	
			+	+	۴	
		+			۵	
+	+	+	+	+	۱	کلومیپرامین
+	+		+	+	۲	
			+	+	۳	
+	+				۴	
				+	۵	
۰	۰	۰	۰	۰	۰	پلاسبو

قابلیت تأثیر بیش‌تری بر علائم شدید در مقایسه با سایر داروها برخوردار بود. نکته‌ی قابل توجه دیگر این بود که در اکثر موارد و در هر سه دسته تقلیل علائم با دوز بیش‌تر دارو در دو هفته دوم صورت گرفته بود و در این بین سیتالوپرام از حداکثر تفاوت و کلومیپرامین از حداقل تفاوت برخوردار بودند (جدول ۳).

در بین این سه دارو، تنها کلومیپرامین از قابلیت تقلیل علائم به میزان حداکثر ۴۰٪ در دو بیمار برخوردار بود. هم‌چنین از حیث تقسیم بیماران به دو دسته با علائم منفی متوسط (۱ تا ۳) و شدید (۴ تا ۵)، تأثیر داروها بیش‌تر در مورد علائم با شدت ملایم تا متوسط مشهود بود و در بین این سه دسته دارو نیز کلومیپرامین از

جدول شماره ۳ - تعداد بیماران پاسخ دهنده به درمان‌های کمکی برحسب شدت اولیه علائم، میزان دور دارو، و مقدار کاهش علائم منفی

متغیرهای فرعی داروها	شدت اولیه علائم تخفیف یافته		پاسخ برحسب دوز دارو			مقدار کاهش علائم منفی	
	علائم منفی خفیف	علائم منفی شدید	پاسخ به دوز اول دارو	پاسخ به دوز دوم دارو	پاسخ خطی به دوز اول و دوم دارو	کاهش ۲۰٪ از سطح پایه علائم	کاهش ۴۰٪ از سطح پایه علائم
سیتالوپرام	۱۴	۶	۳	۱۶	۱	۲۰	۰
آپرازولام	۸	۵	۴	۹	۰	۱۳	۰
کلومیپرامین	۶	۸	۵	۷	۲	۱۲	۲
یلاسیو	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰

تقلیل‌کنندگی عواطف و انزوا و عدم لذت از مواهب که به ترتیب بیش‌ترین و کم‌ترین تأثیر را از داروها متحمل گردیدند، تفاوت آماری محسوسی وجود نداشت. در این بین بیش‌ترین تأثیر سیتالوپرام بر روی‌کنندگی عواطف و کم‌ترین تأثیر آن بر روی انزوایی و عدم لذت از مواهب بوده است. کلومیپرامین نیز همچون سیتالوپرام از حداکثر اثر آپرازولام بر روی بی‌تفاوتی، بی‌ارادگی و حداقل تأثیر آن نیز بر روی انزوایی و عدم لذت از مواهب از یک سو و عدم توجه فعال از سوی دیگر بود. تفاوت بین تأثیرپذیری علائم اعم از کلی در رابطه با هر سه دارو نیز اعم از حیث هر دارو به تفکیک از نقطه نظر آماری معنی‌دار نبود. بین گروه سالمندان (مساوی و بیش‌تر از ۶۵ سال) و غیرسالمندان نیز از حیث میزان تقلیل علائم منفی در تحت تأثیر داروها تفاوت مهمی مشهود نبود ($P < 0/75$) (جدول ۴).

از نقطه نظر شدت علائم بهبود یافته، کلومیپرامین بیش از سیتالوپرام و آپرازولام موجب تقلیل در میزان علائم شدید در مقایسه با علائم متوسط یا خفیف گردیده بود و تنها دارویی بود که در حداقل دو بیمار به میزان ۴۰٪ موجب بهبودی فقر کلام و بی‌توجهی گردیده بود.

اگر چه این یافته‌ی اخیر از حیث آماری چندان مهم نبود و آپرازولام نیز اگر چه بیش از سیتالوپرام در تقلیل علائم منفی شدید مؤثر بود لکن نه قلت تأثیرش در مقایسه با کلومیپرامین و نه کثرت آن در مقایسه با سیتالوپرام مهم نبود. کلاً در این پژوهش تفاوت محسوسی بین علائم منفی شدید و غیرشدید در رابطه با پاسخ به درمان دارویی به عمل آمد ملاحظه نگردید ($P < 0/1$).

در بین علائم پنج‌گانه منفی نیز‌کنندگی هیجان‌ها و عواطف^(۱) از بیش‌ترین (۱۲ مورد) و انزوا^(۲) و عدم لذت از مواهب^(۳) از کم‌ترین (۸ مورد) تقلیل در شدت علائم سود جستند. هیچ‌یک از بیماران گروه کنترل (پلاسبو)، بهبودی قابل ملاحظه‌ای را در هیچ‌یک از علائم پنج‌گانه‌ی مورد پژوهش در طی مدت پژوهش نشان ندادند. جهت بررسی روابط بین متغیرهای موجود از فرمول χ^2 (Chisquare) و محاسبات آماری Z به ترتیب زیر استفاده به عمل آمد:

$$Z = \frac{\frac{x_1}{n_1} - \frac{x_2}{n_2}}{\sqrt{P(1-P)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

$$a = 0/05 \quad p = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2}$$

$$|Z| > z_{1-\frac{a}{2}} = (0/975) = 1/96$$

از نظر مقایسه‌ی این سه دارو با پلاسبو، هر سه‌ی آن‌ها به وضوح و به طور معنی‌داری از وسعت تأثیر بیش‌تری نسبت به گروه کنترل برخوردار بودند $P < 0/001$ و $P < 0/01$ و $P < 0/01$ به ترتیب برای سیتالوپرام و کلومیپرامین و آپرازولام). ولی تفاوت بین خود آنان از نظر آماری مهم نبود ($P < 0/25$) در مقایسه بین سیتالوپرام و هر یک از دو تای دیگر). در رابطه با دوز دارو و بهبود علائم، رابطه‌ی معنی‌داری بین دوز بیشتر داروها (بالاخص در مورد سیتالوپرام) و تقلیل علائم منفی مشاهده گردید ($P < 0/001$) ولی این رابطه در خصوص کلومیپرامین و آپرازولام، اگر چه وجود داشت ولی معنی‌دار نبود. تفاوت بین سیتالوپرام و دو داروی دیگر نیز اگر چه فاحش ولی باز هم از نقطه نظر آماری مهم نبود. از نقطه نظر تفاوت بین علائم پنج‌گانه بین

جدول شماره ۴ - توزیع بیماران برحسب سن و پاسخ مثبت به درمان

گروه سنی	کمتر از ۶۵ سال		مساوی یا بیشتر از ۶۵ سال	
	کل بیماران برحسب نفر	پاسخ مثبت به درمان برحسب نفر	کل بیماران برحسب نفر	پاسخ مثبت به درمان برحسب نفر
سیتالوپرام	۶	۵	۴	۳
کلومیپرامین	۸	۴	۲	۱
آپرازولام	۷	۴	۳	۱
پلاسبو	۹	۰	۱	۰
کل	۳۰	۱۳	۱۰	۵

بحث

با صرف وقت بیش تر و دوزاژ متناسب تر (لااقل در محدوده درمانی استاندارد) می توان انتظار تقلیل باز هم بیش تر علائم منفی را از این داروها داشت. بدیهی است که تعیین دوزاژ داروها و مدت اجرای طرح براساس امکانات موجود تنظیم گردیده است و شاید با افزایش زمان و یا دوزاژ بیش تر نتایج جالب توجه تری حاصل می آید. اما نتایج حاصله از همین مطالعه نیز محقق را در نیل به هدف خود به اندازه کافی یاری رسانده است. با توجه به اینکه پژوهش فعلی نه به خاطر درمان افسردگی، بلکه جهت بررسی تأثیر داروهای مورد مطالعه در تقلیل علائم منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا (صرف نظر از اختلال های خلقی) صورت پذیرفته است، و این کار در این جا با مستثنی نمودن بیماران اسکیزوفرنیک مبتلا به هر نوع افسردگی مورد تأکید مضاعف قرار گرفته، لذا کاربرد دوز استاندارد و مجاز ضدافسردگی برای سیتالوپرام و کلومیپرامین و آپرازولام، اساساً ملاک کاری این مطالعه نبوده است و اگر چه حتی بر طبق نوشته های برخی از مراجع معتبر (Textbook of Psychiatry, 1995, Comprehensive 2097 p) دوز متداول روزانه کلومیپرامین، آمی تریپتیلین و دوکسپین به عنوان ضد افسردگی بین ۵۰ تا ۳۰۰ میلی گرم نیز ذکر می شود، در حالی که دوز متداول روزانه سیتالوپرام بین ۲۰ تا ۸۰ میلی گرم است، لکن وسعت گسترده تفاوت سطح خونی تری سیکلیک ها با دوز واحد (۳۰ تا ۵۰ برابر) از یک سو و خطر بروز تداخلات دارویی، بالاخص با آنتی سایکوتیک ها، و عوارض گسترده تر باتری سیکلیک ها در مقایسه با SSRI ها، و رعایت سلامت و ایمنی بیماران بالاخص سالمندان، لزوم کاربرد محتاطانه تر کلومیپرامین را در مقایسه با سیتالوپرام که

استفاده از داروهای کمکی جهت کاهش شدت علائم منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا از موارد جالب توجهی است که به انضمام استفاده از داروهای ضدجنون آنتییکال (مثل کلوزاپین و اولانزاپین) و نیز روش های غیردارویی (مثل آموزش مهارت های اجتماعی) می تواند در جهت تحقق اهداف توان بخشی این دسته از بیماران مفید واقع شود. پژوهش فعلی تأثیر سه دارو و مقایسه اثر آن ها با یکدیگر بر روی علائم منفی دسته ای از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا که حداقل بیش از یک سال از ابتلاءشان به بیماری، گذشته و در بلوک سالمندان نگهداری می گردند، مورد تفحص قرار داد. در بین یافته های این تحقیق، دو نتیجه به طور بارزی از حیث آماری معنی دار بود، یعنی تأثیر کاملاً مشخص این مداخله های دارویی در کاهش شدت علائم منفی (هر سه دارو در مقایسه با پلاسبو) و نیز وابستگی این کاهش به دوز داروها، به خصوص سیتالوپرام (در مقایسه با بقیه داروها). اگر چه تأثیر بیش تر کلومیپرامین نسبت به سیتالوپرام در کاهش علائم شدید منفی، و بقیه ای نتایج از حیث آماری معنی دار نبودند، لکن این کیفیت ناقص اهمیت بالقوه شان، به خصوص در رابطه با پژوهش های آینده نمی باشد. در پژوهش انجام شده، هر سه داروی سیتالوپرام، آپرازولام و کلومیپرامین به وضوح، به ترتیب ۸۰٪، ۵۰٪ و ۵۰٪ در بیماران گروه خود موجب تقلیل علائم منفی گردیدند. و اگر چه این تقلیل در غالب موارد از حدود ۲۰٪ تجاوز ننموده و اکثر آن نیز در دو هفته ی دوم و با دوز دو برابر به دست آمد، اما یکی از نتایج قابل استنباط در این خصوص این می تواند این باشد که

تقریباً فاقد هر گونه تداخل دارویی بوده و از عوارض جانبی بسیار سبک تری حتی در مقایسه با فلوکستین برخوردار است به ما گوشزد می نماید. علاوه بر تمامی این موارد خطر از کنترل خارج شدن بیماران را در تحت تأثیر ضدافسردگی‌ها بایستی مدنظر داشت. معهداً همین دوز کم کلومیپرامین نیز حسب مطالعه ما در مقایسه با پلاسبو کاملاً مفید و در عین حال بی عارضه بوده است و تفاوت تأثیر آن (هم چون آلپرازولام) با سیتالوپرام، چه از نظر وسعت تأثیر بر بیماران و چه از نقطه نظر رابطه بین دوزها و میزان تقلیل علائم منفی، از لحاظ آماری معنادار نبوده است. فاصله دو هفته‌ای به کار رفته در این پژوهش نیز با رعایت محدودیت زمانی مطالعه و در عین حال قائل شدن به فرصت کافی برای اثربخشی داروها (با احتساب نیمه عمر آنان و سایر موارد فوق‌الذکر) در دوزهای متفاوت تعیین و اجرا گردید. در این بین کلومیپرامین به طرز محسوسی از قابلیت تأثیر بیش تر بر علائم شدید و نیز تقلیل بیش تر این علائم در مقایسه با دو داروی دیگر برخوردار بود، اما در کل اکثر بیماران که از تجویزهای انجام شده فایده بردند از علائم منفی در سطح خفیف تا متوسط برخوردار بودند. هم چنین از سوی دیگر پاسخ علائم منفی به داروها به طور غیروابسته و منفک از یکدیگر صورت گرفت، و هیچ گونه اصلاح منسجمی در کل علائم پنج گانه در بیماران صورت نگرفت به طوری که به عنوان مثال فقط ۳ بیمار از مجموع ۳۰ بیمار در هر پنج علامت، ۴ بیمار در ۴ علامت، ۸ بیمار در ۲ علامت، و ۳ بیمار نیز در فقط یک علامت بهبودی نشان دادند. بین نوع دارو بهبود علائم نیز تنها نکته قابل توجه، تأثیر بیش تر سیتالوپرام و کلومیپرامین بر کندی عواطف و تأثیر محسوس آلپرازولام نیز بر بی تفاوتی و بی ارادگی بیماران بود. تأثیر سیتالوپرام و آلپرازولام بر انزوایی و عدم لذت از مواهب بیماران در حداقل میزان قرار داشت. کلومیپرامین نیز از حداقل تأثیر بر بی ارادگی و بی تفاوتی بیماران برخوردار بود. این تفاوت بین کلومیپرامین و آلپرازولام در خصوص وسعت تفاوت تأثیرشان بر روی بی ارادگی و بی تفاوتی اگر چه از حیث آماری غیرمهم، و لکن از حیث پژوهش در خصوص تأثیر اختصاصی داروهای مختلف بر اجزاء مختلف علائم منفی قابل توجه است. سر آخر این که بین تأثیر داروها در گروه سالمندان در مقایسه با غیرسالمندان نیز هیچ گونه تفاوت قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت. در خصوص مقایسه دستاوردهای این

پژوهش با سایر پژوهش‌های انجام شده، می توان از تحقیقاتی که به توسط کاف، لیندن مایر، و سیلور در خصوص تأثیر کلومیپرامین و آلپرازولام و بلوک‌های اختصاصی بازجذب سروتونین صورت گرفته نام برد. لیندن مایر و همکارانش پنج مطالعه را درباره اثرات مثبت کلومیپرامین در کاهش علائم منفی (و گاه مثبت)، افزایش کلی سطح عملکرد بیماران، و تقلیل علائم بیماری و سواسی - جبری در آن دسته از بیمارانی که در عین حال از عارضه اخیر نیز در رنج بودند، ذکر می نمایند (۱۹۹۰-۱۹۹۳) (۸). هم چنین در پژوهشی که در آن نقش بنزودیازپین‌ها در کاهش علائم منفی مدنظر بود، از آلپرازولام با دوز ۵-۱/۵ میلی گرم استفاده و اثرات مفیدی را از آن ملاحظه نمودند (۹). این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه فعلی هماهنگ است. سیلور (۱۹۹۲) نیز در رابطه با داروهای بلوکر بازجذب سروتونین، هم چون کاف (۱) (۱۹۹۱) و لیندن مایر (۲) (۱۹۹۰) از اثرات مثبت فلوکستین در دو مطالعه کنترل شده از مجموع سه مورد تحقیق و نیز تأثیر مفید فلووکسامین در سه مطالعه‌ی کنترل شده دیگر سخن به میان می آورد (۸). اما سیلور (۳) (۲۰۰۱) نتایج مطالعه‌های کنترل شده در خصوص سیتالوپرام و سرترالین را منفی گزارش می کند. (۴) سایر آن‌ها نیز اکثراً نقش سیتالوپرام را در بیماران اسکیزوفرنیک افسرده مثبت گزارش نموده‌اند، نه مشخصاً علائم منفی در بیماران اسکیزوفرنیک بدون ابتلای هم‌زمان به افسردگی. از طرف دیگر چندان مشخص نیست که این تأثیرات مثبت یادشده در کدام یک از علائم، به چه میزان، در چه سطحی از شدت و با چه میزان از دارو قرار گرفته‌اند.

برخلاف سیلور، در این مطالعه، سیتالوپرام در مقایسه با پلاسبو به طور مشخص و در مقایسه با کلومیپرامین و آلپرازولام به طور نسبی از تأثیر مثبت بیش تر و محسوس برخوردار بود که اگر چه کم و محدود به کاهش ۲۰٪ از سطح پایه باقی ماند ولی به دلیل وسعت تأثیری در حدود ۸۰٪ از بیماران گروه خود، نتیجه‌ای قابل توجه می باشد. از سوی دیگر تفاوت بین کلومیپرامین و آلپرازولام در رابطه با تفاوت آن‌ها در وسعت تأثیر بر یکی از علائم منفی (یعنی بی ارادگی و بی تفاوتی) مؤید احتمالی اختصاصی بودن اثر برخی از داروها بر بعضی از علائم در مقایسه با دیگر علائم است، که البته این امر پژوهش‌های اختصاصی تر و دقیق تری را در این خصوص

1-Coff

2-Linden Mayer

3-Silver

4-www.mhc.com/Algorithms/Schizophrenia/p17f5-htm

چنانچه بی تفاوتی یا بی ارادگی بارزترین علامت منفی باشد، شاید بتوان از آلپرازولام با در نظر گرفتن تمامی احتیاط‌های مربوطه، به خصوص امکان وابستگی و سوء مصرف دارو، اثر مفیدی را طلب کرد.

تشکر

بدین وسیله از زحمات سرکار خانم مریم بختیاری، کارشناس محترم روان‌شناسی بیمارستان آموزشی درمانی روان‌پزشکی رازی، که با همیاری دلسوزانه خویش امکان انجام این پژوهش را فراهم ساختند تشکر می‌گردد. هم‌چنین از زحمات پرسنل زحمتکش پرستاری بلوک سالمندان، بالاحص آقایان سلیمان زارع و جمال رهبر، و نیز روان‌شناس بلوک مزبور خانم معصومه جعفری قدردانی می‌شود.

می‌طلبد.

نتیجه گیری

داروهای سیتالوپرام و کلومیپرامین و آلپرازولام، که هر سه از داروهای ضدافسردگی و اضطراب محسوب می‌گردند، می‌توانند صرف نظر از اثر استاندارد خویش، در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا که از علائم بارز منفی نیز برخوردارند، جهت تقلیل این دسته از علائم به کار گرفته شوند. در این بین سیتالوپرام به دلیل کم بودن عوارض جانبی و تداخل‌های دارویی فارماکوتینیک کم‌تر و در مقایسه با کلومیپرامین و نیز وابستگی کم‌تر نسبت به آلپرازولام و نیز احتمال نسبتاً بیش‌تر بروز تأثیر مثبت انتخاب اول می‌باشد. در مرحله‌ی بعد و یا در صورت وجود علائم شدید و یا عدم تأثیر یا عدم دسترسی به سیتالوپرام، یا احتمال ایجاد وابستگی، کلومیپرامین انتخاب مناسبی می‌باشد. در صورت عدم امکان تجویز این دو و یا



۱- دکتر سعید شجاع شفتی. «بررسی فراوانی علائم منفی در یک‌صد بیمار بستری مبتلا به اسکیزوفرنیا در مرکز آموزشی درمانی روان‌پزشکی رازی». اولین

کنگره سراسری اسکیزوفرنیا، درمان و توان‌بخشی، دی‌ماه ۱۳۸۱.

2-Thomas H. Meglashan; Wayne S. Fenton: The positive-negative distinction in schizophrenia; DSM IV source book; Chapter 23: P381-391: 1994.

3-Robert Concro; Heniz E. Lehman: Schizophrenia. Clinical features; Comprehensive testbook of psychiatry; P889-1007: 2000.

4-Robert Paul Liberman: Social skills training; rehabilitation of chronic mental patients; P147-192: 1987.

5-Herbert Meltzer: Pharmacological treatment of negative symptoms; negative schizophrenia symptoms; P 215-213: 1991.

6-Kenet, Rojive tander: negative symptoms rating scales: negative schizophrenia symptoms; P 63-77: 1991.

7-Kaplan-Sadock: Classification in psychiatry and psychiatric rating scales; synopsis of psychiatry; P 288-318; 2003.

8-Robert. W. Buchanan; Martin Brandes, Alan Breier: Treating Negative symptoms; Pharmacological strategies; The new pharmacotherapy of schizophrenia; P 179-197: 1996.

9-John. F Greden, Rajive Tandon: negative schizophrenic symptoms; P 5-239; 1991.

10-S.R. Hirsch; R.E. Barnes: The clinical treatment of schizophrenia; schizophrenia; P 443-464: 1995.