

تأثیر برومو کریپتین، فلئوکستین و نورتریپتیلین در کاهش علائم منفی اسکیزوفرنیا

چکیده:

مقدمه: علائم منفی در اسکیزوفرنیا یکی از عوامل مهم بازدارنده در فرایندهای مرتبط با توانبخشی این دسته از بیماران محسوب می گردد. داروهای کمکی و آموزش مهارتهای اجتماعی می توانند جهت تقلیل شدت این دسته از علائم بکار رود. در این پژوهش نقش برومو کریپتین، فلئوکستین و نورتریپتیلین را در کاهش علائم منفی مورد بررسی قرار گرفت. در این بین نقش نورتریپتیلین برای اولین بار است که مورد مطالعه قرار می گیرد

مواد و روش تحقیق: یکصد بیمار اسکیزوفرنیک بستری در مرکز روانپزشکی رازی بطور تصادفی انتخاب و پس از تقسیم به چهار گروه مساوی در یک آزمون دوسو کور و کنترل شده به ترتیب تحت درمان با برومو کریپتین ۲/۵ میلی گرم، فلئوکستین ۲۰ میلی گرم، نورتریپتیلین ۲۵ میلی گرم و بالاخره پلاسبو، به اضافه رژیم درمانی جاری شان (شامل آنتی سایکوتیک های تیپیکال) قرار گرفتند.

پس از سه هفته دوز داروها به دو برابر افزایش یافت و این روند به مدت سه 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 سوم و بالاخره در انتهای هفته ششم با استفاده از مقیاس سانس کنترل و ثبت گردید. در طی این مدت (۶ هفته) یک بیمار از گروه فلئوکستین بدلیل عدم تمایل و بیمار دیگری از گروه پلاسبو بدلیل فوت در اثر بیماری جسمانی از مطالعه حذف شدند. صرف نظر از این دو مورد هیچگونه عارضه جانبی خاصی که موجب ناراحتی بیماران با قطع دارو گردد، مشاهده نشد. پس از استخراج اطلاعات بدست آمده و با استفاده از روش محاسبات آماری Z و χ^2 (chi-square) ارتباط بین متغیرها سنجید شد.

یافته ها: علائم منفی در چهار گروه فوق الذکر تحت تأثیر پلاسبو، برومو کریپتین، فلئوکستین، و نورتریپتیلین بترتیب در ۳۷/۵٪، ۴۴٪، ۶۲/۵٪ و ۸۰٪ از بیماران دچار تقلیل شد. این کاهش در اکثریت قریب به اتفاق موارد محدود به ۲۰٪ از سطح پایه باقی ماند. فقط نورتریپتیلین در سه مورد برومو کریپتین در یک مورد به میزان ۴۰٪ علائم منفی را کاهش دادند. از حیث شدت علائم پاسخ دهند به درمان تفاوتی میان انواع شدید و غیر شدید مشاهده نگردید. همچنین تقلیل مورد بحث علائم منفی بطور غیر وابسته به یکدیگر و بصورت متفرق صورت گرفته بود.

نتیجه گیری: هر سه داروی برومو کریپتین، فلئوکستین و نورتریپتیلین موجب تقلیل علائم منفی بیماران اسکیزوفرنیک گردیدند. از این بین در مقایسه با پلاسبو، نورتریپتیلین مؤثرترین ($P < 0/05$) برومو کریپتین ضعیف ترین ($P < 0/75$) بوده و فلئوکستین نیز در حد واسطه بین این دو قرار داشت ($P < 0/01$) اگر چه بین نورتریپتیلین و فلئوکستین تفاوت معنی داری ملاحظه نشد ($P < 0/25$) اما نورتریپتیلین بطور مشخص مؤثرتر از برومو کریپتین ($P < 0/01$) بود. این امر در مورد مقایسه فلئوکستین با برومو کریپتین صادق نبود ($P < 0/25$).

کلید واژه ها: اسکیزوفرنیا علائم منفی / برومو کریپتین / فلئوکستین / نورتریپتیلین

*دکتر سعید شجاع شفتی

استادیار دانشگاه

علوم بهزیستی و توانبخشی

*Email: ssshafati@yahoo.com

وجود علائم منفی^۱ در مبتلایان به بیماری و خیم اسکیزوفرنیا خود از جمله عوامل مهمی است که بر وخامت اوضاع اینگونه از بیماران می افزاید زیرا نه تنها از طریق کاهش ارتباطات بین فردی مانع برقراری تماس صحیح و مطلوب بین تیم توانبخشی و بیمار می گردد بلکه مبتلایان به این اختلال رانیز از بکارگیری همان قابلیت های بالقوه موجود نیز بازمی دارد.

کاهش واکنش های هیجانی گذرا نسبت به افکار یا وقایع^۲، کاهش کل نوسانات احساسی-هیجانی یا بی تفاوتی^۳، فقر کلام^۴، کاهش علائق ولذت از جنبه های گوناگون زندگی^۵، کاهش قدرت اراده و تصمیم گیری^۶ و بالاخره انزو و دوری از اجتماع^۷ ساختار اصلی این دسته از علائم را تشکیل می دهند. (۳ و ۴)

وجود این علائم به صورت اولیه موجب بروز عجز و ناتوانی از سوی بیمار در برقراری رابطه صحیح با کاردرمانگران، مددکاران، روانشناسان، پرستاران، مربیان حرفه و فن در حوزه توانبخشی حرفه ای^۸ و بالاخره تمامی کسانی می شود که می کوشند تا از طریق ارتقاء مهارت ها و سلامت این دسته از بیماران بر قابلیت پذیرش آنان از سوی اجتماع و حرکتشان به سوی زندگی مستقل یا نیمه مستقل بیافزایند. (۵)

صرف نظر از کفایت احتمالی تمامی روش های روانی-اجتماعی^۹ موجود و مطرح در حوزه توانبخشی (۶)، روش های فارماکوتراپوتیک فعلی نیز هم در راستای تقلیل علائم مثبت و هم در جهت کاهش با علائم منفی و در نتیجه آموزش پذیری بیشتر و بهتر بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و نهایتاً تقلیل آسیب پذیری بیولوژیک آنان از اهمیت بسیار مهمی برخوردارند. مطالعات انجام شده توسط ولف و ینگ و اتلاز در خصوص بروموریتین و نیز تحقیقات صورت گرفته از سوی سیلور و لیندن مایر در باب فلئوکستین^{۱۰} و بالاخره سایر بررسی های انجام گرفته توسط دیگر محققین همچون یاماگامی و سیریس در مورد انواع هتروسیکل ها که تمامی آنان نیز در خلال دو دهه اخیر صورت گرفته بر اهمیت مطلب دلالت دارد. (۷ و ۹)

پژوهش فعلی نیز با تکیه بر فراوانی زیاد علائم منفی در بیماران و بر حسب پژوهش های قبلی انجام شده در مرکز رازی (۱ و ۲) و نیز با هدف بررسی تأثیر سه داروی مطرح در باب مقابله با علائم منفی صورت پذیرفته است: یعنی بروموریتین^{۱۱} که جزء آگونست های گیرنده های دوپامینی محسوب می گردد و کاربرد اصلی آن در درمان هیپریپرولاکتینمی است؛ فلئوکستین^{۱۲}، که از بازدارندگان جذب مجدد سروتونین است؛ و بالاخره نورتریتیلین^{۱۳}، که از داروهای تری سیکلک بوده و به انضمام فلئوکستین در درمان افسردگی ایفای نقش می نمایند.

مواد و روش تحقیق

در راستای بررسی اثر داروهای مختلف و در دسترس که از قابلیت تقلیل شدت علائم منفی در نزد بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا برخوردار باشند و مقایسه میزان تأثیرشان با یکدیگر در تابستان سال هشتاد و دو پژوهشی

بصورت دوسوکور و کنترل شده و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی در مرکز روانپزشکی رازی صورت گرفت. در این تحقیق از مابین ۱۵۰ بیمار بستری در بلوک شش (بخش نگهداری) به ترتیب برحسب شماره پرونده (از شماره ۱ تا ۱۵۰) به تعداد یکصد نفر بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا انتخاب گردیدند. آن دسته از بیمارانی که بر حسب مصاحبه های تشخیصی انجام گرفته توسط روانپزشک معالج و تیم پژوهش برایشان تشخیص افسردگی (به هر میزان)، عقب ماندگی ذهنی (با استفاده تست های هوش نظیر ریون و وکسلر)، اسکیزوفکتیو، دو قطبی، بیماری های نورولوژیک مثل صرع داده شده بود و یا اینکه بجای آنتی سایکوتیک های استاندارد از انواع آتپیکال (مثل کلوزاپین یا ریسپریدون) دریافت می داشتند، و یا دارای بیماری های جسمی (طبی) مخاطره آمیز (مثل ایسکمی یا نارسایی قلبی) بودند و یا جزء بیماران تحریکاتی و غیر قابل کنترل طبقه بندی می شدند و یا به هر دلیلی غیر از دلایل فوق الذکر از ضد افسردگی ها یا لیتیم استفاده بعمل می آوردند و یا اساساً هیچگونه دارویی مصرف نمی نمودند (استراحت دارویی)، و همچنین بیمارانی که دچار عوارض بارز اکستراپیرامیدال (پارکینسونیسم) بودند و یا اصلاً کر و لال محسوب می شدند از مطالعه حاضر مستثنی گردیدند (تابلوی ۱). سپس یکصد بیماری که با رعایت شرایط فوق باقیمانده و بترتیب شماره پرونده انتخاب شدند بطور تصادفی به چهار گروه بیست و پنج نفره تقسیم گردیدند. دسته اول تحت درمان با بروموریتین، دسته دوم تحت درمان با فلئوکستین، دسته سوم تحت درمان با نورتریتیلین و بالاخره دسته چهارم تحت درمان با پلاسبو (گروه کنترل) قرار گرفتند.

ارزیابی علائم منفی در این چهار دسته با استفاده از مقیاس سانس^{۱۳} صورت پذیرفت (۸ و ۹). در ابتدا پس از اخذ رضایت از کلیه بیماران و بعنوان یک سنجش اولیه و پایه برای تمامی یکصد بیمار شرکت کننده در تحقیق فعلی و قبل از آغاز درمان های کمکی فوق، پرسشنامه سانس پر شده و تعداد و شدت علائم منفی بر حسب اطلاعات بدست آمده از مصاحبه با خود بیمار و اطرافیانش (در صورت وجود)، و ارزیابی روانشناسان و پرسنل بخش از بیمار و گزارشات ثبت شده در پرونده هر بیمار به تفکیک و بالاخره نظریات سایر بیماران و هم اتاقی ها، مشخص گردید. پنج دسته اصلی علائم منفی، یعنی تقلیل هیجانان، فقر کلام، بی ارادگی، و بی تفاوتی، انزو و عدم لذت از مواهب، و تقلیل توجه، در قالب بیست و چهار جزء تقسیم و از شماره ۱ تا ۵ بر حسب افزایش شدت علائم، نمره گذاری گردیدند. از شماره ۱ تا ۳ جزء علائم خفیف تا متوسط و از شماره ۴ تا ۵ نیز جزء علائم برجسته تا شدید در نظر گرفته شد. تمامی بیماران مرد بودند. نخست درمان های کمکی با دوز ۲/۵ میلی گرم بروموریتین، ۲۰ میلی گرم فلئوکستین، ۲۵ میلی گرم نورتریتیلین، و یک قرص پلاسبو به ترتیب برای گروه ۱ تا ۴ به رژیم دارویی جاری بیماران اضافه گردید. پس از سه هفته مجدداً پرسشنامه سانس برای هر بیمار به تفکیک مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت و تغییرات پیش آمده در

- 1- Negative symptoms
- 2- Restricted up to flat affect
- 3- Apathy
- 4- Alogia

- 5- Anhedonia
- 6- Avolition
- 7- Asociality
- 8- Vocational Rehabilitation

- 9- Psychosocial
- 10- Fluoxetine
- 11- Bromocriptine
- 12- Nortriptyline
- 13- (SANS) Scale for Assessment of Negative Symptoms

این مدت در آن ثبت گردید. در خاتمه سه هفته نخست آغاز طرح دوز داروها به دو برابر افزایش یافت و در انتهای هفته ششم آغاز پژوهش یا به عبارت دیگر سه هفته پس از آغاز دوزهای ۵ میلی گرم برای بروموکریپتین، ۴۰ میلی گرم برای فلوکستین، ۵۰ میلی گرم برای نورتریتیلین و دو قرص پلاسبو برای سومین و آخرین مرتبه مقیاس سانس مورد ارزیابی نهایی قرار گرفته و تغییرات پیش آمده در بیماران در مقایسه با ابتدا و هفته سوم پژوهش ثبت شد. در خاتمه هفته ششم داروهای کمکی قطع گردید. در طول مدت پژوهش انجام شده یک بیمار از گروه تحت درمان با فلوکستین بدلیل امتناع از ادامه شرکت در طرح و یک بیمار نیز از گروه کنترل (پلاسبو) بدلیل فوت ناشی از سکت قلبی از کل نمونه پژوهش حذف گردیدند. به استثناء این دو مورد هیچ بیماری بخاطر بروز عوارض دچار مشکل نگردید، و از طرح حذف نشد. کلیه بیماران بطور هفتگی به توسط یک روانپزشک معاینه و از نقطه نظر عوارض دارویی کنترل گردیدند.

یافته ها

طیف سنی بیماران در حد فاصل ۲۳ تا ۶۵ (میانگین = ۴۰،۴۰) سال قرار داشته و از مدت ابتلایشان به بیماری اسکیزوفرنیا و بستری مستمرشان در مرکز رازی ۳ الی ۲۸ (میانگین = ۱۷/۸۳) سال می گذشت. تمامی آنان مبتلا به اسکیزوفرنیای پارانوئید بوده و میزان آنتی سایکوتیک های استاندارد مورد مصرفشان معادل ۸۰۰-۳۰۰ (میانگین = ۵۵۰) میلی گرم کلرپرومازین بود. برحسب اطلاعات استخراج شده از این پژوهش ۴۴٪ بیماران گروه اول

(بروموکریپتین)، ۶۲/۵٪ بیماران گروه دوم (فلوکستین) و ۸۰٪ بیماران گروه سوم (نورتریتیلین) و ۳۷/۵٪ بیماران گروه کنترل (پلاسبو) به نحوی تحت تأثیر درمانهای کمکی فوق الذکر قرار گرفتند (جدول ۱). این تأثیر عمدتاً بصورت تقلیل حدود بیست درصد (۲۰٪) از شدت علائم (اعم از یک تا پنج علامت از مجموع پنج علامت منفی) در مقایسه با سطح پایه در اولین یادومین دوز دارو بوقوع پیوسته است. همچنین این کاهش علائم نظیر دیگر پژوهش های صورت گرفته (۲ و ۱۲) بطور غیر پیوسته با یکدیگر و به تفکیک صورت گرفته بود.

در بین این سه دارو، تنها نورتریتیلین از قابلیت تقلیل علائم به میزان حداکثر چهل درصد (۴۰٪) در سه بیمار و بروموکریپتین نیز از چنین قابلیت فقط در یک بیمار برخوردار بودند. مورد مشابهی در خصوص فلوکستین و پلاسبو مشاهده نگردید. همچنین از حیث تقسیم بیماران به دو دسته با علائم منفی متوسط (۱ تا ۳) و شدید (۴ تا ۵) کلاً تفاوتی در رابطه با تأثیر داروها مشاهده نگردید. اطلاعات مربوط به شدت علائم منفی و نحوه پاسخ آنان به درمان در جدول شماره ۲ درج گردیده است.

از نقطه نظر مقایسه این سه دارو با پلاسبو، هر سه آنان از تأثیری گسترده تر بر بیماران برخوردار بودند ولی این افزایش اثر در خصوص نورتریتیلین بسیار مشخص و معنی دار ($P < ۰/۰۰۵$) و در مورد فلوکستین ($P < ۰/۱$) و بروموکریپتین ($P < ۰/۷۵$) ضعیفتر بود. نورتریتیلین بطور معنی داری از بروموکریپتین نیز مؤثرتر به نظر می آید ($P < ۰/۰۱$) ولی این فاصله با فلوکستین چندان زیاد نبود ($P < ۰/۲۵$). بین فلوکستین و بروموکریپتین نیز تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P < ۰/۲۵$).

تابلوی ۱- معیارهای شمول و یا مستثنی ساختن بیماران

Exclusion Criteria	Inclusion Criteria
۱- افسردگی (از هر نوع)	۱- اسکیزوفرنیا
۲- اسکیزوافکتیو (از هر نوع)	
۳- عقب ماندگی ذهنی	
۴- بیماریهای دوقطبی	
۵- بیماریهای نورولوژیک	
۶- مصرف آنتی سایکوتیک های آتپیکال	
۷- مصرف ضدافسردگی ها یا لیتیوم به هر علت	
۸- بیماریهای طبی حاد یا خطرناک	
۹- بیماران تحریکاتی یا غیرقابل کنترل	
۱۰- ابتلاء کمتر از یکسال	
۱۱- بیماران بستری بدون مصرف دارو	
۱۲- بیماران دچار عوارض اکستراپیرامیدال (پارکینسونیسم)	
۱۳- بیماران کر و لال	

جدول ۱- تعداد بیماران که تحت تأثیر داروی کمکی از شدت علائم منفی شان کاسته شده است، به تفکیک و در کل.

تعداد بیماران فایده گرفته از درمان به تفکیک علائم												
تعداد بیماران فایده گرفته از درمان در کل هر گروه	عدم توجه		عدم لذت و انزوا		بی ارادگی و بی تفاوتی		فقر کلام		کندی هیجانات و عواطف		علائم منفی	دارو
	نفر	درصد	نفر	درصد	نفر	درصد	نفر	درصد	نفر	درصد		
۲۵	۱۱	۴۴٪	۶	۲۴٪	۳	۱۲٪	۳	۱۲٪	۵	۲۰٪	۳	بروموکریپتین
۲۴	۱۵	۶۲/۵٪	۱۰	۴۱/۶٪	۲	۸/۳٪	۷	۲۹/۱٪	۴	۱۶/۶٪	۴	فلئوکستین
۲۵	۲۰	۸۰٪	۱۰	۴۰٪	۹	۳۶٪	۸	۳۲٪	۹	۳۶٪	۶	نورتریپتیلین
۲۴	۹	۳۷/۵٪	۶	۲۵٪	۴	۱۶/۶٪	۱	۴/۱٪	۶	۲۵٪	۲	پلاسبو
۹۸	۵۵	۵۶/۱۲٪	۲۲	۲۲/۶۵٪	۱۸	۱۸/۳۶٪	۱۹	۱۹/۳۸٪	۲۴	۲۴/۴۸٪	۱۵	جمع

جدول ۲- تعداد بیماران پاسخ دهنده به درمانهای کمکی بر حسب شدت اولیه علائم، میزان دوز دارو، و مقدار کاهش علائم منفی

مقدار کاهش علائم منفی		پاسخ بر حسب دوز دارو					شدت اولیه علائم تخفیف یافته		متغیرهای فرعی داروها			
کاهش ۴۰٪ از سطح پایه علائم	کاهش ۲۰٪ از سطح پایه علائم	پاسخ خطی به دوز اول و دوم دارو	پاسخ به دوز دوم دارو	پاسخ به دوز اول دارو	پاسخ به دوز اول دارو	علائم منفی شدید	علائم منفی خفیف تا متوسط					
تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱	۵٪	۱۹	۹۵٪	۱	۵٪	۷	۳۵٪	۱۲	۶۰٪	۱۰	۵۰٪	بروموکریپتین
۰	۰٪	۲۷	۱۰۰٪	۰	۰٪	۷	۲۵/۹۲٪	۲۰	۷۴/۱۰۷٪	۱۶	۴۰/۷۴٪	فلئوکستین
۳	۷/۱۴٪	۳۹	۹۲/۸۵٪	۳	۷/۱۴٪	۱۰	۲۳/۸٪	۲۹	۶۹/۱۰۴٪	۲۰	۴۷/۶۱٪	نورتریپتیلین
۰	۰٪	۱۹	۱۰۰٪	۰	۰٪	۶	۳۱/۵۷٪	۱۳	۶۸/۴۲٪	۱۱	۵۷/۸۹٪	پلاسبو
۴	۳/۷٪	۱۰۴	۹۶/۲۹٪	۴	۳/۷٪	۳۰	۲۷/۷٪	۷۴	۶۸/۵٪	۵۷	۵۲/۷٪	جمع

در مقایسه بین پاسخ علائم منفی به دوز بالاتر یا پایین تر داروها تقریباً در اکثر موارد این واکنش مثبت در همان اولین مرحله تجویز داروها مشاهده گردید و کلاً صرف نظر از گروه پلاسبو در ۶۸/۵۳٪ از موارد علائم با اولین دوز و به میزان حدود بیست درصد (۲۰٪) با تقلیل در شدت خود همراه بودند، حال آنکه فقط در ۲۶/۹۶٪ از موارد واکنش مطلوب فوق فقط در دوز بالاتر مشاهده گردید و در ۴/۴۹٪ از موارد نیز واکنش مثبت علائم بطور خطی همراه با شروع و افزایش دوز فزونی داشت. کلاً تفاوت فوق بین واکنش نسبت به دوز بالا و پایین داروها معنی دار بوده ($P < 0/001$) و این امر در خصوص هر دارو به تفکیک نیز قابل مشاهده بود (در مورد فلئوکستین و نورتریپتیلین با $P < 0/001$ و در مورد بروموکرپتین با $P < 0/025$ در رابطه با شدت علائم منفی پاسخ دهنده به درمان صرف نظر از گروه کنترل کلاً مابین علائم خفیف تا متوسط از یکسو (۴۸/۳۱٪) و علائم شدید از سوی دیگر (۵۷/۶۸٪)، هیچگونه تفاوت معنی داری مشهود نبود و این امر علاوه بر کل داروها به تفکیک هم قابل ملاحظه بود. در مقایسه بین داروها با یکدیگر فلئوکستین در گروه خود بیش از دو تای دیگر بر علائم منفی شدید تأثیر گذار بوده است. از نقطه نظر تفاوت بین علائم پنجگانه منفی نیز کلاً با انصراف از گروه کنترل بین فقدان توجه که از بیشترین و کمندی عواطف که از کمترین تأثیر مفید در این پژوهش سود بردند تفاوت معنی داری موجود بود ($P < 0/025$). تفاوت قابل ملاحظه ای نیز بین فقدان توجه و انزوای و عدم لذت از مواهب ($P < 0/005$) محسوس بود. اما این تفاوت در خصوص مقایسه بین فقدان توجه و فقر کلام ($P < 0/025$) و نیز بی تفاوتی و بی ارادگی ($P < 0/025$) معنی دار نبود. تقریباً در هر سه دسته دارویی فقدان توجه با بهترین واکنش مثبت مواجه شده بود.

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از پژوهش مادر مقایسه با سایر مطالعات انجام شده توسط سایر محققین جالب توجه است. نتیجه حاصل در مورد بروموکرپتین در دو مطالعه انجام شده توسط ولف (۱۹۹۲)، به انضمام نورولپتیک‌های تپیکال و با دوز ۲/۵ میلی گرم روزانه بهبود توأم علائم مثبت و منفی را با استفاده از آزمون BPRS^۱ بالاخص در حوزه بی‌حرکی^۲ گزارش نموده و بر احتمال بدتر شدن علائم در دوز بالای ۲/۵ میلی گرم تأکید نموده است (۸). وی همچنین متذکر گردیده که در دو مطالعه دیگرش تجویز بروموکرپتین بدون نورولپتیک فاقد هرگونه تأثیر مفیدی بوده است. لوی مینزی (۱۹۹۱) نیز در تجویز توأم بروموکرپتین با نورولپتیک نتایج مشابهی را گزارش نموده است. در پژوهش فعلی که به صورت کنترل شده و همراه با گروه شاهد انجام گرفت بروموکرپتین اگرچه اندکی مفیدتر از پلاسبو بود ولی این تفاوت قابل تکیه نیست و بیشترین تفاوت مثبت مشاهده شده در گروه مربوطه در حوزه فقدان توجه و سپس فقر کلام واقع شده بود و بی‌حرکی به عنوان یکی از اجزاء چهارگانه بی‌تفاوتی و بی‌ارادگی در آزمون سانس همچون کمندی عواطف و انزوای و عدم لذت از مواهب به حداقل میزان از تجویز بروموکرپتین منتفع گشته بود. ضمناً بین دوز ۲/۵ میلی گرم و ۵ میلی

گرم نیز از حیث بروز عوارض و یا تشدید علائم مثبت و منفی تفاوتی ملاحظه نگردید. یافته‌های این پژوهش در رابطه با بروموکرپتین تقریباً همچون گزارشات کینگ (۴) و کاتالز (۵) می‌باشد (۸). البته موارد اخیر بروموکرپتین را بدون نورولپتیک مورد آزمون قرار داده بودند. در رابطه با فلئوکستین نیز از سوی سیلور (۶) بر اساس نتایج حاصل از دو مطالعه کنترل شده (از مجموع سه مورد) و کاف (۷) و لیندن مایر (۸) فواید مثبتی در تقلیل علائم منفی گزارش گردیده است. البته کاف بر علیه بروز آکاتازی نیز بخاطر افزایش حدود بیست درصد (۲۰٪) در سطح خونی نورولپتیک تحت تأثیر تداخلات فارماکوکینتیک با فلئوکستین هشدار می‌دهد (۸). در مطالعه ما نیز فلئوکستین به وضوح در مقایسه با پلاسبو از تأثیر قابل توجهی در تقلیل علائم منفی برخوردار بود ($P < 0/01$). اگرچه در چارچوب متعارف این تفاوت معنی دار به حساب نمی‌آید، معهداً ۶۲/۵٪ از بیماران گروه مزبور که جمعاً ۲۷ مورد علامت منفی شان در ۵۹/۲۵٪ موارد نیز از نوع شدید (درجه ۴ یا ۵) بود از تقلیل حدود ۲۰٪ در شدت علائم برخوردار گشتند و این امر در ۷۴/۰۴٪ از علائم با اولین دوز دارو (۲۰ میلی گرم) حادث گردید. حداقل فلئوکستین در گروه خود بر تعداد بیشتری از علائم منفی شدید در مقایسه با انواع خفیف یا متوسط، در قیاس با رقبا دیگر عمل نموده است و این مجموعه از نتایج حداقل در حد و اندازه‌های این پژوهش نویدبخش است. بعد از فقدان توجه (۴۱/۶٪) بیشترین حوزه تأثیر فلئوکستین بر بی‌اختیاری و بی‌تفاوتی بوده (۸/۲۹٪) و از همه کمتر بر انزوای و عدم لذت از مواهب تأثیر داشت (۸/۳٪). همچنین در ۸۰٪ از موارد (۱۲ بیمار) فقط بر روی ۲ علامت تأثیر کرده و فقط در ۲۰٪ از موارد (۳ بیمار) بر روی ۳ علامت اثر مفید داشت.

و بالاخره نورتریپتیلین حسب پژوهش ما مؤثرترین دارویی بود که بطور قاطع بر کاهش شدت علائم منفی مؤثر بوده و تفاوت آن از این حیث با پلاسبو بسیار گسترده بود ($P < 0/005$). در خصوص نورتریپتیلین حسب اطلاعات موجود تاکنون هیچ پژوهش مشخصی به توسط پژوهشگران شناخته شده در این وادی انجام یا گزارش نشده است و بجز مطالعاتی که بر روی ماپروتیلین (۹) و ایمپیرامین (۱۰) و میانسرین (۱۱)، آمیتریپتیلین (۱۲) و کلومیپرامین (۱)، بعنوان داروهای هتروسیکلیک صورت گرفته بود و گزارشات تأیید آمیز در خصوص ماپروتیلین و سپس کلومیپرامین، مطالعه‌ای که بطور اختصاصی نورتریپتیلین را مورد سنجش قرار دهد یافت نگردید. (۷ و ۹) بنابراین پژوهش فعلی می‌تواند در این راستایک بدعت تلقی گردد. در هشتاد درصد از موارد مثبت (۱۶ بیمار) بین یک تادو علامت و در ۱۵٪ (۳ بیمار) سه علامت و در ۵٪ (۱ بیمار) پنج علامت منفی بهبودی نسبی داشتند. محدودیت‌های اعمال شده در پژوهش فعلی از جمله حذف بیماران اسکیزوفرنی افسرده و یا دچار پارکینسونیسم واسکیزوافکتیو و غیره که بر مبنای مصاحبه و معاینه دقیق بیماران و نیز مندرجات پرونده آنان و نظریات پزشکان معالج قبلی و ابزارهای تشخیصی به کار رفته صورت پذیرفته بود امکان بهبودی علائم منفی ثانویه را که از تشخیصهای افتراقی مهم در این وادی محسوب می‌گردند منتفی ساخته و بالتبع بر اثر بخشی داروهای مذکور بر علائم صرفاً اولیه دلالت داشته است. از سوی

1- Brief Psychiatric Rating Scales

2- Anergia

3-Thomas H. Meglshan; Wayne S. Fenton: The Positive-Negative Distinction in Schizophrenia; DSM IV Source Book; Chapter 23; 1994; 381-391.

4-Robert Concro; Heinz E. Lehman: Schizophrenia, Clinical features; Comprehensive Textbook Of Psychiatry; 2000; 889-1007.

5- John. F. Greden, Rajive Tandon: Negative Schizophrenic Symptoms; 1991; 5-239.

6-Robert Paul Liberman: Social Skills Training; Rehabilitation of Chronic Mental Patients; 1987; 147-192.

7- Herbert Meltzer: Pharmacological treatment of Negative Symptoms; Negative Schizophrenia Symptoms; 1991; 215-231.

8-Robert. W. Buchanan; Martin Brandes, Alan Breier: Treating Negative Symptoms; Pharmacological Strategies; The New Pharmacotherapy of Schizophrenia; 1996; 179-197.

9-S. R. Hirsch; R. E. Barnes: The Clinical Treatment of Schizophrenia; schizophrenia; 1995; 443-464.

10-Kenet, Rojive Tander: Negative Symptoms Rating Scales; Negative Schizophrenia Symptoms; 1991; 63-77.

11-Martha Sajatovic ; Luis .F.Ramirez.: Scale For Assessment of Negative Symptoms (SANS); Rating Scales In Mental Health :2th Edition ;2003 ; 161-165.

12- Saeed Shoja Shafti: Rehabilitation of Schizophrenia; Adjunctive therapy of negative symptoms; Iranian Rehabilitation Journal; vol 1, number 2, 2004.

دیگر براحتی قابل پیش بینی است که تاثیر مفید این قبیل داروها بالاخص ضد افسردگی ها بر اینگونه علائم در صورت حضور نشانه های افسردگی در بیماران مضاعف است. بویژه آنکه در چنین مواردی تجویز دوز از لازم برای رفع افسردگی میتواند براحتی از میزان بار رفته در پژوهش ما بیشتر بوده و از حیث استمرار نیز قطعاً طولانی تر می باشد. در ارتباط با پارکینسونیسم نیز اثرات تعدیل کننده و دوپامینرژری بروموکرپتین و آنتی کلینرژیک نورتریتیلین شاید در رویکردی غیر مستقیم در کاهش نیاز احتمالی بیماران به آنتی کلینرژیک های مرزی بی تاثیر نباشد. همپوشی علائم منفی اولیه و ثانویه (که غالباً نیز چنین است) و پاسخ قابل انتظار آنان به این گونه درمانها مسلماً انجام پژوهش های جامعتری از این قبیل را در راستای دستیابی به اهداف تعیین شده در خصوص توانبخشی بیماران روانی ایجاب مینماید.

نورتریتیلین بطور مشخص و فلوکستین نیز تقریباً دارای قابلیت تقلیل شدت علائم منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا می باشند. نورتریتیلین بخاطر اینکه در بین سایر تری سیکلیک ها از کمترین عارضه هیپوتانسیون ارتواستاتیک برخوردار بوده و در مقایسه با آمین های ثالثیه عوارض جانبی کمتری دارد، می تواند به عنوان یک انتخاب خوب در این خصوص تلقی گردد. فلوکستین نیز با تکیه بر عوارض جانبی و تداخلات فارماکو کینتیک ملایم تر و خطرات کمترش در مقایسه با هترو سیکلیک ها می تواند دارویی مناسب در آن دسته بیماران باشد که بدلائل مختلف قادر به مصرف یا تحمل نورتریتیلین نمی باشند.

تقدیر و تشکر

کمال تشکر و قدردانی خویش را نسبت به خانم مریم بختیاری، روانشناس مرکز روانپزشکی رازی ابراز داشته و از پرسنل محترم پرستاری بلوک شش، آقایان رامین شکری، سید علی حسینی، مهدی پور دهرانی، شکرالله کریمی، غلامحسین عابدینی، نصرت الله رمزآبادی و مسعود جهانگیری و شهاب سلطانی کمال تقدیر و تشکر را دارم.

منابع:

- 1- دکتر سعید شجاع شفتی، مریم بختیاری: بررسی فراوانی علائم منفی در یکصد بیمار بستری مبتلا به اسکیزوفرنیا در مرکز آموزشی درمانی روانپزشکی رازی، فصلنامه پژوهشی توانبخشی، سال سوم، شماره دهم، پاییز ۱۳۸۱، صفحه ۳۸-۴۷.
- 2- دکتر سعید شجاع شفتی: تاثیر سینالوپرام، آلپرازولام و لومپیرامین در کاهش علائم منفی بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا، فصلنامه پژوهشی توانبخشی، سال سوم، شماره دوازدهم، بهار ۱۳۸۲، صفحه ۴۹-۴۲.

Effectiveness of Bromocriptine, Fluoxetine and Nortriptyline in Ameliorating the negative symptoms of Schizophrenia

Abstract

Introduction: Negative symptoms in schizophrenia are among the important barriers against Rehabilitation of Schizophrenic patients. Adjunctive drugs and social skills training can be used for reducing the severity of such symptoms. In this research we studied the efficacy of Bromocriptine, Fluoxetine, and Nortriptyline in reducing Negative symptoms of Schizophrenia. This is for the first time that Nortriptyline is being appraised regarding to this matter.

Materials & Methods: One hundred Schizophrenic patients in Razi psychiatric hospital were selected randomly and divided into four groups to take part in an open and controlled study. These groups were treated respectively with Bromocriptine 2/5 mg, Fluoxetine 20 mg, Nortriptyline 25 mg, and finally placebo, in addition to their current treatments (including standard Antipsychotics). After three weeks the dosage of aforesaid drugs were doubled and after another three weeks they tapered and the study terminated. Existence and severity of Negative symptoms had been appraised at the beginning) and before starting these drugs (and at the end of the third week and finally at the end of the sixth week by the scale of SANS.

During this course (Six week) only one patient in the Fluoxetine group due to his reluctance and another one in the placebo group due to cardiac accident were excluded. No other major side effects were seen among the other patients. The data about variables were statistically surveyed by Z and Chi-Square (χ^2 -test) formula.

Findings: Negative symptoms in the aforesaid groups were reduced with placebo, Bromocriptine, Fluoxetine, and Nortriptyline Respectively in 37/5 %, 44 %, 62/5 % and 80 % percent of patients in their related groups. This reduction in the majority of cases was restricted to only 20 % percent from the baseline. Only in three cases in the Nortriptyline's group and one in the Bromocriptine's group this reduction was up to 40 % percent. There was no difference between mild to moderate and severe symptoms regarding to respond to treatment. This reduction was occurred discretely among different five clusters of symptoms.

Conclusion: Bromocriptine, Fluoxetine and Nortriptyline reduced negative symptoms in Schizophrenic patients. Among them in relation with placebo the Nortriptyline was the most effective one ($P < 0/005$) and Bromocriptine the weakest ($P < 0/75$), and Fluoxetine between this two ($P < 0/1$). There was no significant differences between Nortriptyline and Fluoxetine on one hand ($P < 0/25$), and Fluoxetine and Bromocriptine ($P < 0/25$) on the other hand. BUT Nortriptyline was remarkably more effective than Bromocriptine ($P < 0/01$).

Key Words: Schizophrenia/Negative symptoms/Bromocriptine/Fluoxetine/Nortriptyline

Shoja Shafti S. (M.D.)

Assist Prof of Welfare
and Rehabilitation
Sciences