

اثر افزودن نالترکسون در درمان اسکیزوفرنیا: مقایسه دو سوکور با دارونما

دکتر شاهرخ سردارپور گودرزی*، دکتر محمد اربابی**، دکتر سیدمهدی صمیمی اردستانی*

چکیده

مقدمه: با توجه به نقش اپیوئیدها و داروهای مهارکننده گیرنده‌های اپیوئیدی در ترشح دوپامین، اثر افزودن این دارو در درمان اسکیزوفرنیا بررسی شد.

مواد و روش کار: این بررسی به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور انجام شد. روزانه نالترکسون (۵۰ میلی گرم دوبار در روز به ۱۷ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا) و یا دارونما (دوبار در روز به ۱۷ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا) به درمان نگهدارنده با داروی آنتی سایکوتیک آنان افزوده شد. بیماران در آغاز بررسی، هفته سوم و هفته ششم به کمک مقیاس علایم منفی و مثبت ارزیابی شدند.

یافته‌ها: در بیماران گروه نالترکسون بهبودی در علایم مثبت از هفته سوم تا هفته ششم و نیز بهبودی در علایم منفی از هفته اول تا هفته سوم دیده شد.

نتیجه گیری: نالترکسون تفاوت معنی دار با دارونما در کاهش علایم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا ندارد.

کلیدواژه: اسکیزوفرنیا، نالترکسون، اپیوئید، علایم منفی، علایم مثبت، درمان نگهدارنده

مقدمه

دست دادن علاقه به فعالیت‌های روزمره، کار و رقابت‌های اجتماعی و ناتوانی در لذت بردن از فعالیت‌های خوشایند باقی می‌ماند که این عوامل می‌توانند ناتوانی همیشگی در کیفیت زندگی پدید آورند (همان‌جا). در پژوهش‌های انجام شده نقش دوپامین، سروتونین و گلو تامات هم چنین دستگاه اپیوئیدی در زمینه سایکوپاتولوژی

اسکیزوفرنیا اختلال شدیدی است که بیشتر در پایان دوره نوجوانی و اوایل بزرگسالی آغاز می‌شود و ویژگی مهم آن آشفتگی فکر و ادراک است که با احساس‌های نامتناسب همراه می‌باشد (سازمان جهانی بهداشت^۱، ۲۰۰۱). حتی بعد از رفع علامت‌های آشکار اختلال، برخی از علایم شامل از

* روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. تهران، خیابان شهید آیت ... مدنی (نظام آباد سابق)، بیمارستان امام حسین (ع) مجموعه روانپزشکی.

** روانپزشک، استادیار مرکز تحقیقات روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه (نویسنده مسئول).
E-mial: arbabi_m@sina.tums.ac.ir

هفته‌ای نالترکسون روزانه ۱۰۰ میلی گرم به برنامه درمانی این بیماران، بهبودی معنی داری در علایم مثبت و منفی آنها در مقایسه با گروه گواه گزارش نمود. از سوی دیگر سرنیاک^{۴۲} و گلنزر^{۴۳} (۱۹۹۸) با افزودن نالترکسون روزانه به میزان ۲۰۰ میلی گرم به مدت سه هفته، به برنامه درمانی اسکیزوفرنیا، اثر سودمند درمانی مشاهده نکردند. به طور کلی بررسی‌های انجام شده با دوزهای ۵۰ تا ۸۰۰ میلی گرم روزانه برای دوره‌های تا شش هفته، در یک‌ششم بیماران دستاوردهای درمانی سودمندی گزارش نموده‌اند (میلک^{۴۴} و گالانت^{۴۵}، ۱۹۷۷؛ سیمپسون^{۴۶}، برانچی^{۴۷} و لی^{۴۸}، ۱۹۷۷؛ دیویس و همکاران، ۱۹۷۹؛ واتسون^{۴۹}، آکیل^{۵۰}، میلس^{۵۱} و بارچاس، ۱۹۷۹؛ راغب^{۵۲}، برنی^{۵۳} و بان^{۵۴}، ۱۹۸۰؛ گیتلین^{۵۵}، گرنر^{۵۶} و روزنبلات^{۵۷}، ۱۹۸۱). به باور موزر^{۵۸} و دیسکن^{۵۹} (۱۹۸۳) بی‌اثر بودن نسبی نالترکسون ناشی از اثر آگونیست در دوزهای بالاتر است.

این پژوهش با هدف بررسی میزان تأثیر نالترکسون همراه داروی آنتی‌سایکوتیک در درمان اسکیزوفرنیا، علایم گوناگون و سایر زمینه‌های آسیب‌شناسی روانی آن انجام شده است.

1- Bloom	2- Segal
3- Ling	4- Guillemin
5- Lindstrom	6- Widerlov
7- Gunne	8- Wahlstorm
9- Terenius	10- Zhang
11- Hollt	12- Davis
13- Culing-Berglund	14- Schoemaker
15- Nyberg	16- Renlund
17- Palmour	18- Ervin
19- Wagemaker	20- Cade
21- Gil-Ad	22- Dickerman
23- Amdursky	24- Laron
25- Wiegant	26- Verhoef
27- Berger	28- Barchas
29- Dilts	30- Kalivas
31- Lindenmayer	32- Pickar
33- Smith	34- Nemeroff
35- nalmefene	36- Rappaport
37- Wolkowitz	
38- Bunny Hamburg Psychosis Ratings	
39- Brief Psychiatric Rating Scale	
40- Marchesi	41- Santone
42- Sernyak	43- Glazer
44- Mielke	45- Gallant
46- Simpson	47- Branchey
48- Lee	49- Watson
50- Akil	51- Mills
52- Ragheb	53- Berney
54- Ban	55- Gitlin
56- Gerner	57- Rosenblatt
58- Mueser	59- Dysken

این بیماری بررسی شده است. بلوم^۱، سگال^۲، لینگ^۳ و گیلمین^۴ (۱۹۷۶) در بررسی مدل حیوانی دریافتند که تزریق درون مغزی پپتیدهای اپویدی می‌تواند تغییراتی هم‌چون نشانگان کاتاتونیا پدید آورند. سطوح افزایش یا کاهش یافته پپتیدهای اپویدی (در مقایسه با افراد بهنجار)، هم در پلاسما و هم در دستگاه اعصاب مرکزی (لیندستروم^۵، ویدرلو^۶، گون^۷، والستروم^۸ و ترنیوس^۹، ۱۹۷۸؛ ژانگ^{۱۰} و همکاران، ۱۹۸۵)، شکست غیرطبیعی مولکول‌های پیش‌ساز (هولت^{۱۱}، ۱۹۹۲؛ دیویس^{۱۲}، کولینگ-برگنون^{۱۳} و شومیکر^{۱۴}، ۱۹۸۶؛ لیندستروم، ترنیوس و نیبرگ^{۱۵}، ۱۹۹۲)، تغییر ترتیب آمینواسیدها در پپتیدهای اپویدی (رنلاند^{۱۶} و همکاران، ۱۹۹۳؛ پالمار^{۱۷}، اروین^{۱۸}، ویچ‌میکر^{۱۹} و کید^{۲۰}، ۱۹۷۹)، الگوی نامنظم ترشح دوره‌ای روزانه (گیل-اد^{۲۱}، دیکرمن^{۲۲}، آمدورسکی^{۲۳} و لارون^{۲۴}، ۱۹۸۶) و تغییرات نسبت به میزان عادی پپتیدهای اپویدی متفاوت (ویگانت^{۲۵}، ورهوف^{۲۶}، برگر^{۲۷} و بارچاس^{۲۸}، ۱۹۸۸) می‌توانند نشان‌دهنده تغییرات دستگاه اپویدی در اسکیزوفرنیا باشند. از سوی دیگر گیرنده‌های اپویدی μ ترشح دوپامین را افزایش می‌دهند (دیلتس^{۲۹} و کالیواس^{۳۰}، ۱۹۸۸) و در برابر مهار دستگاه اپویدی سبب کاهش ترشح دوپامین و بهبودی بیماری دیسکینزی تاردیو می‌گردد (لیندنمایر^{۳۱} و همکاران، ۱۹۸۸) که ناشی از افزایش نابهنجار ترشح درون مغزی دوپامین است. از این رو برخی پژوهشگران از آنتاگونیست‌های اپویدی از جمله نالوکسون در درمان اسکیزوفرنیا بهره گرفته‌اند (پیکار^{۳۲} و همکاران، ۱۹۸۹؛ اسمیت^{۳۳} و نمروف^{۳۴}، ۱۹۸۸). این دارو بر اختلال‌های درک و هذیان بیماران اثر مثبت داشته است. در این بررسی‌ها تنها روش تزریقی نالوکسون به کار رفته است. این دارو نیمه عمر کوتاه دارد.

هم‌چنین از نالمفن^{۳۵} آنتاگونیست دیگر اپویدها در درمان اسکیزوفرنیا بهره گرفته شد (راپاپورت^{۳۶} و ولکووتیز^{۳۷}، ۱۹۹۳). تجویز نالمفن کاهش معنی داری در معیار درجه‌بندی روانپریشی بانی هامبورگ^{۳۸} و نیز معیار درجه‌بندی روانپزشکی مختصر^{۳۹} پدید آورد.

نالترکسون کمتر از نالوکسون در درمان اسکیزوفرنیا به کار رفته است. مارچزی^{۴۰} و سنتون^{۴۱} (۱۹۹۵) با افزودن دو

مواد و روش کار

این پژوهش از نوع بررسی‌های کارآزمایی بالینی دوسوکور بوده، در آن ۳۴ بیمار (۱۵ مرد و ۱۹ زن) که بر پایه معیارهای چهارمین نسخه راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی^۱ (DSM-IV) مبتلا به اسکیزوفرنیا شناخته شده و به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شده بودند، بررسی شدند. همه بیماران در بیمارستان بستری بودند. بیماری بدنی بر پایه سابقه درمانی، معاینه فیزیکی و آزمایش‌های لازم رد شد. از یک ماه پیش از آغاز بررسی، تغییری در مقدار داروهای نورولپتیک بیماران ایجاد نشده بود و بر پایه نظر روانپزشک معالج و پرونده پزشکی تغییری در تظاهرات بالینی بیماران در مدت یادشده رخ نداده بود. رضایت کتبی از پزشک معالج و نیز بیماران برای شرکت در بررسی گرفته شد. شرط ورود به بررسی، مصرف نکردن مواد مخدر در یک ماه اخیر، نداشتن بیماری کبدی بر پایه آزمایش کبدی و سابقه بیمار، دریافت نکردن درمان الکتروشوک در ۶ ماه گذشته و نداشتن بیماری مهم عصب‌شناختی بود. هم‌چنین بیماران برای ورود به پژوهش نباید داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیکال (مهارکننده دوپامین و سروتونین) مصرف می‌کردند.

۳۴ بیمار با نمونه‌گیری در دسترس انتخاب و افراد دارای معیارهای ورود به پژوهش به تصادف در دو گروه نالترکسون (۱۷ نفر) و دارونما (۱۷ نفر) قرار گرفتند. افراد ارزیابی‌کننده از چگونگی گزینش افراد در گروه نالترکسون یا دارونما آگاهی نداشتند.

بیماران گروه نالترکسون به مدت شش هفته این دارو را به‌صورت خوراکی (۵۰ میلی‌گرم، دو بار در روز) و یا دارونما، افزون بر داروهای نورولپتیک تجویز شده دریافت کردند.

برای اجرای پژوهش، نخست هر یک از بیماران به‌وسیله مقیاس علایم مثبت و منفی^۲ (PANSS) (پرالتا^۳، کوزگا^۴ و لئون^۵، ۱۹۹۵) ارزیابی شدند و در هفته‌های سوم و ششم نیز این ارزیابی تکرار شد. معیار PANSS برای ارزیابی دامنه و نوع‌شناسی اسکیزوفرنیا ساخته شده، دارای ۳۰ عنوان و ۷ شاخص نمره‌گذاری است و به‌دقت طیف علایم مثبت و منفی و دیگر علایم اسکیزوفرنیا را بر پایه یک مصاحبه نیمه‌ساختاریافته و منابع اطلاعاتی ارزیابی می‌کند (همان‌جا). در این بررسی مقیاس یاد شده را درمانگر و با نظارت روانپزشک تکمیل نموده است.

تحلیل داده‌ها به کمک آزمون‌های t ، χ^2 و من-ویتنی^۶ انجام شد.

یافته‌ها

بیماران تحت درمان با نالترکسون تفاوت معنی‌داری با بیماران تحت درمان با دارونما از نظر سن، جنس، مصرف سیگار، سطح تحصیلات، طول مدت بیماری و مقدار مصرفی داروی آنتی‌کولینرژیک نداشتند (جدول ۱). میانگین سنی آزمودنی‌های پژوهش ۴۷/۱۴ سال و میانگین طول دوره بیماری آنها ۲۱/۲ سال بود. مقدار داروی آنتی‌سایکوتیک (بر پایه برابری با ۱۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین) در گروه دارونما بیشتر از گروه نالترکسون بود، اما این تفاوت معنی‌دار نبود. افراد مجرد از یک سو با افراد غیر مجرد (متاهل، مطلقه و بیوه) و از سوی دیگر در دو گروه دارونما و نالترکسون تفاوت معنی‌داری در نمره‌های مقیاس PANSS نشان ندادند. هم‌چنین از نظر نوع اسکیزوفرنیا، فراوانی انواع باقی‌مانده^۷، پارانوئید، کاتاتونیک^۸، آشفته^۹ و نامشخص^{۱۰} در دو گروه نالترکسون و دارونما تفاوت معنی‌داری نداشت.

جدول ۱- شاخص‌های آماری دو گروه نالترکسون و دارونما

گروه دارونما	گروه نالترکسون	
۷/۱۰	۸/۹	جنس (زن / مرد)
۴۵/۹۴	۴۸/۲۴	میانگین سن (سال)
(۸/۶۴۲)	(۸/۴۳۰)	(انحراف معیار)
۱۱/۴۱	۱۱/۴۷	تحصیلات (سال)
(۳/۸۴۲)	(۳/۹۵۵)	(انحراف معیار)
۹	۶	سیگار کشیدن
۵/۶۵	۵/۷۶	میانگین دوز آنتی‌کولینرژیک (بر حسب اکی‌والان تری هگزیفنیدیل) (انحراف معیار)
۰/۷۸۶	(۱/۵۶۲)	دوز آنتی‌سایکوتیک (بر حسب یک صدم اکی‌والان کلروپرومازین) (انحراف معیار)
۷/۰۶	۶/۷۷	طول دوره بیماری (روز)
(۳/۷۸۸)	(۳/۰۴۶)	(انحراف معیار)
۱۹/۲۵	۲۳/۰۶	طول دوره بیماری (روز)
(۱۱/۱۵۲)	(۷/۸۰۶)	(انحراف معیار)

1- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)

2- Positive and Negative Syndrome Scale

3- Peralta

4- Cuesga

5- Leon

6- Mann-Whitney

7- residual

8- catatonic

9- disorganized

10- undifferentiated

سوم ($p < 0/05$) و بهبودی در معیار علایم بی‌انرژی بودن از هفته اول تا هفته ششم ($p < 0/01$) و از هفته سوم تا هفته ششم ($p < 0/05$) معنی‌دار بود (جدول ۲).

تفاوت‌های مقادیر شاخص PANSS به سه شکل (۱) تفاوت معیار از هفته اول تا هفته سوم، (۲) تفاوت معیار از هفته سوم تا هفته ششم و (۳) تفاوت معیار از هفته اول تا هفته ششم، بین گروه‌های نالترکسون و دارونما به کمک آزمون من-وینتی مقایسه گردید که تنها تغییر معیار علایم منفی از هفته اول تا هفته سوم ($p < 0/01$) و معیار آسیب‌شناسی روانی عمومی از هفته اول تا هفته سوم ($p < 0/05$) بین دو گروه نالترکسون و دارونما معنی‌دار بود و کاهش آنها در گروه دارونما بیشتر از گروه نالترکسون بود.

سه مورد عارضه جانبی در گروه دارو (یک مورد استفراغ، یک مورد افزایش فشار خون و یک مورد سرگیجه) رخ داد. در گروه دارونما نیز دو مورد عارضه جانبی (دل‌درد) دیده شد. هر پنج مورد یاد شده از ادامه همکاری خودداری نمودند. در گروه نالترکسون مورد استفراغ پنج روز، مورد افزایش فشار خون هفت روز و مورد سرگیجه دو هفته پس از آغاز بررسی دیده شد. در گروه دارونما یک مورد دل‌درد در روز شانزدهم و یک مورد دل‌درد در روز بیست و یکم دیده شد که به درخواست بیماران از بررسی کنار گذاشته شدند. در گروه نالترکسون بهبودی در معیار علایم مثبت از هفته سوم تا هفته ششم ($p < 0/05$) و در معیار علایم منفی از هفته اول تا هفته سوم ($p < 0/05$) معنی‌دار بود، در حالی که در گروه دارونما بهبودی در معیار علایم منفی از هفته اول تا هفته

جدول ۲- مقایسه شاخص‌های معیار PANSS در گروه‌های دارونما و نالترکسون در هفته‌های اول، سوم و ششم

مقایسه‌ها	تفاوت مزدوج ^۱			
	گروه دارونما		گروه نالترکسون	
	میانگین (انحراف معیار)	سطح معنی‌داری	میانگین (انحراف معیار)	سطح معنی‌داری
۱- مقایسه علایم مثبت بین هفته اول و هفته سوم	۰/۷۱ (۵/۸۰۷)	N.S.	۰/۲۹ (۲/۸۹۴)	N.S.
۲- مقایسه علایم مثبت بین هفته اول و هفته ششم	۳/۲۷ (۷/۸۶۹)	N.S.	۱/۳۶ (۴/۰۵۰)	N.S.
۳- مقایسه علایم مثبت بین هفته سوم و هفته ششم	۱/۹۳ (۴/۷۴۳)	N.S.	۱/۶۴ (۲/۸۴۵)	۰/۰۵
۴- مقایسه علایم منفی بین هفته اول و هفته سوم	۶/۲۹ (۱۰/۵۷۶)	۰/۰۵	۲/۰۰ (۲/۹۸۷)	۰/۰۵
۵- مقایسه علایم منفی بین هفته اول و هفته ششم	۱۰/۲۹ (۷/۳۲۲)	۰/۰۰۱	۲/۰۷ (۳/۸۳۲)	۰/۰۰۱
۶- مقایسه علایم منفی بین هفته سوم و هفته ششم	۴/۲۹ (۷/۶۴۰)	N.S.	۰/۰۷ (۲/۶۷۴)	N.S.
۷- مقایسه معیار مرکب بین هفته اول و هفته سوم	۳/۹۴ (۵/۵۲۸)	۰/۰۱	۲/۰۰ (۲/۶۰۲)	۰/۰۵
۸- مقایسه معیار مرکب بین هفته اول و هفته ششم	۵/۲۹ (۴/۵۹۸)	۰/۰۰۱	۰/۸۶ (۴/۰۵۵)	۰/۰۱
۹- مقایسه معیار مرکب بین هفته سوم و هفته ششم	۱/۶۴ (۵/۳۵۸)	N.S.	۱/۱۴ (۳/۳۴۸)	N.S.
۱۰- مقایسه آسیب‌شناسی روانی عمومی بین هفته اول و هفته سوم	۱/۶۵ (۴/۸۰۸)	N.S.	۰/۰۰ (۰/۹۶۱)	N.S.
۱۱- مقایسه آسیب‌شناسی روانی عمومی بین هفته اول و هفته ششم	۳/۶۰ (۴/۵۱۷)	۰/۰۱	۰/۰۰ (۲/۳۸۶)	N.S.
۱۲- مقایسه آسیب‌شناسی روانی عمومی بین هفته سوم و هفته ششم	۱/۷۳ (۴/۴۸۰)	N.S.	۰/۰۰ (۲/۰۷۵)	N.S.
۱۳- مقایسه بی‌انرژی بودن بین هفته اول و هفته سوم	۲/۹۴ (۶/۹۸۶)	N.S.	۱/۹۳ (۶/۲۹۴)	N.S.
۱۴- مقایسه بی‌انرژی بودن بین هفته اول و هفته ششم	۶/۱۳ (۷/۹۵۴)	۰/۰۱	۱/۷۱ (۶/۴۱۴)	N.S.
۱۵- مقایسه بی‌انرژی بودن بین هفته سوم و هفته ششم	۲/۱۳ (۳/۳۵۷)	۰/۰۵	۰/۲۱ (۵/۱۹۱)	N.S.
۱۶- مقایسه اختلال تفکر بین هفته اول و هفته سوم	۰/۷۶ (۵/۹۶۴)	N.S.	۰/۸۶ (۴/۳۳۰)	N.S.
۱۷- مقایسه اختلال تفکر بین هفته اول و هفته ششم	۲/۱۳ (۶/۳۱۲)	N.S.	۰/۸۶ (۲/۳۴۹)	N.S.
۱۸- مقایسه اختلال تفکر بین هفته سوم و هفته ششم	۱/۰۰ (۳/۹۶۴)	N.S.	۰/۰۰ (۲/۹۰۹)	N.S.
۱۹- مقایسه تحرک بین هفته اول و هفته سوم	۰/۶۵ (۳/۸۴۰)	N.S.	۰/۸۶ (۲/۱۷۹)	۰/۱۶۵
۲۰- مقایسه تحرک بین هفته اول و هفته ششم	۰/۵۳ (۴/۳۸۹)	N.S.	۰/۹۳ (۲/۷۳۱)	N.S.
۲۱- مقایسه تحرک بین هفته سوم و هفته ششم	۰/۸۰ (۲/۲۴۲)	N.S.	۰/۹۳ (۲/۷۳۱)	N.S.
۲۲- مقایسه بدبینی بین هفته اول و هفته سوم	۲/۱۸ (۷/۱۳۵)	N.S.	۰/۰۷ (۰/۲۶۷)	N.S.
۲۳- مقایسه بدبینی بین هفته اول و هفته ششم	۴/۱۳ (۹/۹۷۰)	N.S.	۱/۶۴ (۵/۶۱۱)	N.S.
۲۴- مقایسه بدبینی بین هفته سوم و هفته ششم	۱/۶۷ (۳/۰۸۶)	N.S.	۱/۷۱ (۵/۴۹۷)	N.S.
۲۵- مقایسه افسردگی بین هفته اول و هفته سوم	۰/۵۹ (۲/۹۱۷)	N.S.	۰/۴۳ (۱/۶۰۴)	N.S.
۲۶- مقایسه افسردگی بین هفته اول و هفته ششم	۱/۳۳ (۴/۷۳۱)	N.S.	۰/۸۶ (۲/۱۷۹)	N.S.
۲۷- مقایسه افسردگی بین هفته سوم و هفته ششم	۰/۷۳ (۴/۲۳۴)	N.S.	۱/۲۹ (۲/۵۵۵)	N.S.

1- paired difference

بحث

بررسی از محدودیت‌های این بررسی به‌شمار می‌روند. هم‌چنین از آن‌جا که زیرگونه‌های اسکیزوفرنیا دارای زیربنای زیست‌شناختی گوناگونی هستند، هم‌تاسازی آنها به‌صورت باقیمانده و غیرباقیمانده کافی نبوده است. امید است با انجام کارآزمایی‌هایی، نقش اپیوئیدها و آنتاگونیست‌های اپیوئیدی در آسیب‌شناسی روانی و درمان اسکیزوفرنیا روشن‌تر گردد.

سپاسگزاری

این پژوهش، طرح مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بوده که از حمایت مالی آن مرکز برخوردار گردید. بدینوسیله از سرکار خانم دکتر فرشته معتمدی ریاست محترم آن مرکز تقدیر و تشکر می‌گردد و نیز از آقای دکتر منصور رضایی، متخصص آمار و اپیدمیولوژی به پاس زحماتشان تشکر می‌گردد.

دریافت مقاله: ۱۳۸۲/۱۲/۲۵؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۸۳/۴/۲۸؛

پذیرش مقاله: ۱۳۸۳/۵/۷

منابع

- Bloom, F., Segal, D., Ling, N., & Guillemin, R. (1976). Endorphins: Profound behavioral effects on rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science*, 194, 630-631.
- Davis, G. C., Bunney, W. E., Defraites, E. G., Duncan, W., Gillin, J. C., Van Kammen, D. P., Kleinman, J., Murphy, D. L., Post, R. M., Reus, V., & Wyatt, R. J. (1979). Use of narcotic antagonist to study the role of endorphins in normals and psychiatric patients. In: E. Usdin, W. E. Bunney and N. S. Kline (Eds.). *Endorphins in mental health research* (p.p. 172-184). New York: Oxford University Press.
- Davis, T. P., Culling-Berglund, A. J., & Schoemaker, H. (1986). Specific regional differences of in vitro beta-endorphin metabolism in schizophrenics. *Life Science*, 39, 2601-2609.
- Dilts, R. P., & Kalivas, P. W. (1988). Localization of mu opioid and neurotensin receptors within the A10 region of the rat. *Annals of New York Academic Science*, 26, 684-692.

این بررسی نشان داد که با افزودن نالترکسون به برنامه درمانی اسکیزوفرنیا بهبودی معنی‌داری در علائم مثبت بیماران از هفته سوم تا ششم پدید آمد که با یافته‌های اسمیت و نمراف (۱۹۸۸) و مارچزی و سنتون (۱۹۹۵) هم‌سو است. آنان نالترکسون را موجب کاهش علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا گزارش نمودند.

هم‌چنین نالترکسون سبب کاهش علائم منفی از هفته اول تا سوم گردید که از این جهت با یافته‌های مارچزی (۱۹۹۵) مبنی بر نقش نالترکسون در کاهش علائم منفی هم‌سوئی دارد. اما با توجه به عدم وجود تفاوت معنی‌دار اثربخشی نالترکسون در کاهش علائم مثبت و منفی در مقایسه با گروه گواه، سودمند بودن این دارو در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا مورد سؤال می‌باشد. از این رو به یافته‌های سرنیاک و گلیرز (۱۹۹۸) که نشانگر بی‌تأثیر بودن نالترکسون (در مقایسه با دارونما) در درمان اسکیزوفرنیا بود نزدیک است؛ اما با بررسی مارچزی و سنتون (۱۹۹۵) که دوز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم نالترکسون را در درمان اسکیزوفرنیا مؤثر گزارش نمودند، هم‌سو نیست.

این بررسی گویای آن بود که نالترکسون موجب افزایش علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا نمی‌گردد که برخلاف یافته‌های سرنیاک و گلیرز (۱۹۹۸) است که در طی کارآزمایی بالینی، نالترکسون را در درمان اسکیزوفرنیا موجب بدتر شدن علائم منفی گزارش کرده بودند. بررسی حاضر با توجه به مدت شش هفته‌ای اجرای آن (طولانی‌تر از بررسی‌های پیشین)، دوز کافی نالترکسون و نیز همسانی گروه‌های دارونما و نالترکسون دارای برتری‌هایی است.

به‌طور کلی این بررسی نشان داد که نالترکسون با دوز روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم، در کاهش علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا مؤثر نیست؛ در حالی که نالوکسون، دیگر آنتاگونیست اپیوئیدی یافته‌های متفاوتی به دست داده است. ولچ^۱ و تامپسون^۲ (۱۹۹۴) اثربخشی دوزهای بالای نالوکسون را در کاهش توهم‌های شنوایی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا گزارش نمودند. شاید انجام کارآزمایی‌های نو با روش مشابه اما در دوزهای گوناگون، پاسخ بهتری به بررسی اثربخشی نالترکسون در آسیب‌شناسی روانی اسکیزوفرنیا بدهد.

به‌کارگیری یک ابزار برای ارزیابی آسیب‌شناسی روانی و بهبودی بیماران، و بالا بودن طول دوره بیماری در افراد مورد

- Gil-Ad, I., Dickerman, Z., Amdursky, S., & Laron, Z. (1986). Diurnal rhythm of plasma beta endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compared to controls. *Psychopharmacology*, *88*, 496-499.
- Gitlin, M., Gerner, H., & Rosenblatt, M. (1981). Assessment of naltrexone in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology*, *74*, 51-53.
- Holt, V. (1992). Precursors of opioid peptides and their gene regulation. *Clinical Neuropharmacology*, *15*(Suppl. 1A) 50A-51A.
- Lindenmayer, J. P., Gardner, E., Goldberg, E., Opler, L. A., Kay, S. R., Van Praag, H. M., Weiner, M., & Zukin, S. (1988). High-dose naloxone in tardive dyskinesia. *Psychiatric Research*, *26*, 19-28.
- Lindstrom, L., Terenius, L., & Nyberg, F. (1992). Opioid peptides in psychiatric disorders. *Clinical Neuropharmacology*, *15*(Suppl. 1A) 58A-59A.
- Lindstrom, L., Widerlov, E., Gunne, L. M., Wahlstrom, A., & Terenius, L. (1978). Endorphins in human cerebrospinal fluid: Clinical correlation to some psychotic states. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *57*, 153-164.
- Marchesi, G. F., & Santone, G. (1995). The therapeutic role of naltrexone in negative symptoms of schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *18*, 1234-1249.
- Mielke, D. H., & Gallant, D. M. (1977). An opiate antagonist in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *134*, 1430-1431.
- Mueser, K. T., & Dysken, M. W. (1983). Narcotic antagonists in schizophrenia: A methodological review. *Schizophrenia Bulletin*, *9*, 1430-1431.
- Palmour, R., Ervin, F., Wagemaker, H., & Cade, R. (1979). Characterization of a peptide derived from the serum of psychiatric patients. In: E. Usdin, W. E. Bunney & N. S. Kline (Eds.). *Endorphins in mental health research* (p.p. 142-157). New York: Oxford University Press.
- Peralta, V., Cuesga, M. J., & Leon, J. (1995). Positive and negative symptoms/syndromes scale in schizophrenia reliability and validity of different diagnostic symptoms. *Psychological Medicine*, *75*, 43-50.
- Pickar, D., Bunney, W. E., Douillet, P., Sethi, B. B., Sharmat, P., Vartanian, M. E., Lideman, R. P., Naber, D., Leibl, K., Yamashita, I., Koyama, T., & Verhoeven, W. M. A. (1989). Schizophrenia: A phase II World Health Organization Study. *Biological Psychiatry*, *25*, 440-448.
- Ragheb, M., Berney, S., & Ban, T. (1989). Naltrexone in chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, *15*, 1-5.
- Rappaport, M. H., & Wolkowitz, O. (1993). Beneficial of nalmefene augmentation in neuroleptic stabilized schizophrenic patients. *Neuropsychology*, *9*, 111-115.
- Renlund, S., Erladsson, I., Hellman, V., Silberring, J., Wernstedt, C., Lindsrom, L., & Nyberg, F. (1993). Micro purification and amino acid sequence of beta-casomorphin-8 in milk from a woman with postpartum psychosis. *Peptides*, *14*, 1125-1132.
- Sernyak, M. G., & Glazer, W. M. (1998). Naltrexone augmentation of neuroleptics in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *18*, 248-251.
- Simpson, G. M., Branchey, M. H., & Lee, J. H. (1977). A trial of naltrexone in chronic schizophrenia. *Current of Therapeutic Research*, *22*, 909-913.
- Smith, M. A., & Nemeroff, C. B. (1988). Behavioral effects of brain peptides. In: R. Collu, G.M. Brown and G.R. Van Loo (Eds.). *Clinical Neuroendocrinology* (p.p. 189-234). Boston: Blackwell.
- Watson, S. J., Akil, H., Mills, M. J., & Barchas, J. D. (1979). Some observations on the opiate peptides and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *36*, 35-41.
- Welch, E. B., & Thompson D. F. (1994). Opiate antagonists for the treatment of schizophrenia. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, *19*, 279-283.
- Wiegant, V. M., Verhoef, C. J., Berger, P. A., & Barchas, J. D. (1988). Increased concentration of alpha-and beta-endorphin in post mortem hypothalamic tissue of schizophrenic patients. *Life Science*, *42*, 1733-1742.
- World Health Organization (2001). *Mental health*. Geneva: World Health Organization.
- Zhang, A. Z., Zhou, G. Z., Xi, G. F., GU, N. F., Xia, Z. Y., Yao, J. L., Chang, J. R., Webber, R., & Potkin, S. (1985). Lower CSF level of dynorphin immune reactivity in schizophrenic patients. *Neuropeptides*, *5*, 553-556.