

تأثیر سلزلین بر روی علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا: یک کار آزمایی بالینی دوسوگور

دکتر محمدرضا فیاضی بردبار*، دکتر ابراهیم عبداللهیان**، دکتر کاوه حجت***، علی اکبر ثمری****

چکیده

هدف: این پژوهش با هدف بررسی میزان اثربخشی داروی سلزلین که یک مهارکننده مونوآمین اکسیداز نوع B می‌باشد و خاصیت دوپامینرژیک دارد، در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا با علائم منفی بارز انجام شده است.

روش: در یک کار آزمایی بالینی ۸۰ بیمار بستری در بیمارستان حجازی مشهد که بر پایه معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR، تشخیص اسکیزوفرنیا داشته‌اند و علائم منفی آنها بارز بود [نمره بیشتر از ۱۵ در مقیاس علائم مثبت و منفی (PANSS)]، در پژوهش وارد شدند. بیماران به تصادف در سه گروه دریافت‌کننده پنج میلی‌گرم سلزلین، ۱۰ میلی‌گرم سلزلین و یا دارونما همراه با داروی آنتی‌سایکوتیک جای داده شدند. سپس بیماران به مدت شش هفته به کمک PANSS و آزمون عوارض دارویی پی‌گیری شدند. داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری تحلیل واریانس و t تحلیل شدند.

یافته‌ها: هشت بیمار به دلیل تشدید علائم پسیکوز و چهار بیمار به دلیل عوارض دارویی از بررسی کنار گذاشته شدند. میانگین سنی بیماران مورد بررسی ۴۷/۶ سال و میانگین مدت بستری در بیمارستان ۸/۹ سال بود. گرچه علائم منفی در هر دو گروه دریافت‌کننده سلزلین پس از شش هفته بهبود نشان داد، تفاوت معنی‌داری میان دو گروه پنج میلی‌گرم و ۱۰ میلی‌گرم سلزلین و دارونما دیده نشد. **نتیجه‌گیری:** در بیماران بستری در بیمارستان، سلزلین در بهبود علائم منفی اسکیزوفرنیا بر دارونما برتری ندارد.

کلیدواژه: سلزلین، علائم منفی، اسکیزوفرنیا

مقدمه

از همه گروه‌های اجتماعی به آن مبتلا هستند، معمولاً پیش از ۲۵ سالگی آغاز می‌شود و تا پایان عمر پایدار باقی می‌ماند

اسکیزوفرنیا که نزدیک به یک درصد جمعیت عمومی و

* روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد. مشهد، خیابان حرآملی، بیمارستان ابن سینا، گروه روانپزشکی، کد پستی: ۹۱۹۵۹.
دورنگار: ۰۵۱۱-۷۱۱۲۷۲۳ (نویسنده مسئول).

E-mail: fayyazimr@mums.ac.ir

** روانپزشک، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

*** روانپزشک، شبکه بهداشت و درمان بجنورد.

**** کارشناس ارشد روانشناسی، دانشگاه آزاد کاشمر.

(سادوک^۱ و سادوک، ۲۰۰۳). این بیماری دارای دو دسته علائم می‌باشد: علائم مثبت و علائم منفی. علائم مثبت دربرگیرنده توهم‌ها و هذیان‌ها و علائم منفی دربرگیرنده فقر کلامی، بی‌انگیزگی و سطحی شدن حالت‌های عاطفی بیماران هستند (کیرکپاتریک^۲ و سنک^۳، ۲۰۰۵). یکی از نظریه‌هایی که در زمینه سبب‌شناسی علائم منفی در اسکیزوفرنیا مطرح شده است، مدل استرس-کم‌بنیگی^۴ می‌باشد. بر پایه این فرضیه ترکیبی از عوامل مادرزادی همراه با علائم محیطی در بروز اسکیزوفرنیا نقش دارند (زوبین^۵ و اسپرینگ^۶، ۱۹۹۷) و در مقایسه با علائم مثبت، در ایجاد علائم منفی عوامل ژنتیکی نقش قوی‌تری دارند (دورکین^۷ و لنزنونگر^۸، ۱۹۸۴، دورکین و لنزنونگر و مولدین^۹، ۱۹۸۷). بررسی‌ها نشان داده‌اند که عوارض هنگام زایمان ارتباط قوی‌تری با ایجاد علائم منفی دارند (کانون^{۱۰}، مدنیک^{۱۱} و پرناس^{۱۲}، ۱۹۹۰). هم‌چنین بزرگی بطن‌های مغز در این بیماران ارتباط مستقیمی با شدت علائم منفی دارد. بزرگی بطن‌ها ثانویه به کاهش حجم ساختمان‌های قشر مخ هستند و کاهش حجم قشر مخ پیامد اختلال در مهاجرت نورون‌ها و کوتاه‌شدن بیش از اندازه دندریت‌ها می‌باشد. این اختلال‌ها در ساختمان‌های قشر مخ، اختلال در ارتباط‌های میان مناطق مختلف مغز را در پی داشته، عملکردهای اجرایی و شناختی فرد را محدود می‌سازند (کیرکپاتریک و سنک، ۲۰۰۵) و زمینه‌ساز بروز علائم منفی در فرد می‌شوند. بررسی‌های انجام‌شده بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا با علائم منفی، نشان می‌دهند که این بیماران در چندین زمینه، از جمله اختلال در درک^{۱۳}، توجه و تمرکز، توانایی‌های دیداری-فضایی^{۱۴}، حافظه و هماهنگی در عملکردهای اجرایی دچار نارسایی هستند (بوسی^{۱۵}، ۱۹۸۷؛ دورکین، لنزنونگر، ۱۹۸۴).

در دو دهه گذشته، بررسی‌های بسیاری در زمینه درمان علائم منفی انجام شده، ولی هنوز روش درمانی کامل و مؤثری در این زمینه ارایه نگردیده است. هر چند با ظهور داروهای آنتی‌پسیکوتیک نسل دوم بهبود اندکی در علائم منفی به‌دست آمده، ولی این میزان تغییر، رضایت‌بخش نبوده است. از این رو پژوهشگران در سراسر دنیا بر آن شدند تا درمان‌های مؤثرتری را در این زمینه جستجو نمایند.

در آغاز، پژوهشگران توجه خود را بر داروهای آنتی‌پسیکوتیک متمرکز نمودند و بر پایه تفاوت‌های داروهای نسل اول و دوم و نشان‌دادن این موضوع که داروهای

آنتی‌پسیکوتیک نسل اول ممکن است باعث تشدید علائم منفی در بیماران شود، این فرضیه را پیشنهاد نمودند که تأثیرات داروهای آنتی‌پسیک بر روی علائم منفی ممکن است به‌دلیل اثر بر سامانه سروتونین پدید آمده باشد. با همین فرض، با تقویت سامانه سروتونین به کمک داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین^{۱۶} (SSRI)، به درمان علائم منفی پرداختند.

از سال ۱۹۹۰ تا کنون در بررسی‌های چندی، داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین در درمان علائم منفی به کار برده شده و یافته‌های متفاوتی گزارش شده است. برای نمونه سیلور^{۱۷} (۲۰۰۴) اثر مثبت فلوکستین و فلووکسامین را گزارش نمود و در بررسی دیگری پاروکستین در بهبود علائم منفی مؤثر گزارش شد (ژوکرز-شروبل^{۱۸} و همکاران، ۲۰۰۵).

از جمله فرضیه‌های دیگری که در زمینه سبب‌شناسی علائم منفی مطرح شده، اختلال در سامانه گلوتامینرژیک مغز می‌باشد. از این رو برخی پژوهشگران داروهای بلوک‌کننده گیرنده NMDA^{۱۹} را در درمان علائم منفی آزمایش کرده‌اند. برای نمونه در یک بررسی مقدار بالای گلیسین برای درمان این گروه علائم به کار برده شد و نتایج مثبتی گزارش گردید (هرسکولوی^{۲۰} و همکاران، ۱۹۹۹).

دهیدرواپی‌آندروسترون^{۲۱} (DHEA) داروی دیگری است که در درمان علائم منفی ارزیابی شده و یافته‌های مثبتی از آن گزارش شده است (استروس^{۲۲} و همکاران، ۲۰۰۳). این دارو یک نورواستروئید در مغز است که اثرات تنظیم‌کننده بر روی توانمندی‌های تحریک‌پذیری یافته‌های عصبی دارد.

بررسی‌های انجام‌شده در زمینه الکتروفیزیولوژی بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، نشان داده‌اند که کاهش موج آلفا در EEG این بیماران با علائم منفی در ارتباط بوده است. با استناد به این فرضیه، در یک بررسی به کمک تحریک مغز با TMS^{۲۳} برای درمان این گروه از علائم، نشان داده شد که با

- | | |
|---|---------------------|
| 1- Sadock | 2- Kirkpatrick |
| 3- Cenk | 4- stress-diathesis |
| 5- Zubin | 6- Spring |
| 7- Dworkin | 8- Lenzenwenger |
| 9- Moldin | 10- Canon |
| 11- Mednick | 12- Parnas |
| 13- perception | 14- visuspatial |
| 15- Bucci | |
| 16- Serotonine Specific Reuptake Inhibitors | |
| 17- Silver | 18- Jokers-scherubl |
| 19- N-methyl D-aspartate | 20- Heresco-levy |
| 21- dehydroepiandrosterone | 22- Strous |
| 23- Transcranial Magnetic Stimulation | |

معیارهای ورود به بررسی انتخاب و در برنامه درمانی جای داده می‌شدند.

معیارهای ورود به پژوهش: ۱- تشخیص اسکیزوفرنیا بر پایه معیارهای DSM-IV-TR^۱ که توسط دو روانپزشک تأیید شد، ۲- داشتن سن بالای ۱۰ سال و زیر ۸۰ سال، ۳- داشتن علائم منفی بارز [نمره PANSS^{۱۱} (بلاکر^{۱۲}، ۲۰۰۵) بالاتر از ۱۵]، ۴- نداشتن بیماری پزشکی مزمن (مانند بالابودن قندخون، پرفشاری خون، صرع)، ۵- سابقه دست کم یک ماه بستری پیوسته، پیش از آغاز بررسی (برای رد تأثیر مصرف مواد در بیرون از بیمارستان)، ۶- مصرف نکردن پیوسته داروهای غیر روانپزشکی و ۷- مصرف داروی ریسپریدون یا کلوزاپین به‌عنوان داروی آنتی‌پسیکوتیک اصلی.

بیمارانی که معیارهای ورود به بررسی را داشتند، وارد طرح پژوهش شدند و مراحل زیر به ترتیب انجام شد:

مرحله یک: داروهای غیرروانپزشکی از جمله مسکن‌ها یا آرام‌بخش‌ها به آهستگی کاهش داده شد و طی یک‌ماه قطع شد و بیماران تحت درمان با یک آنتی‌پسیکوتیک اصلی، ریسپریدون یا کلوزاپین قرار گرفتند.

برای پیش‌گیری از عوارض احتمالی در گروه ریسپریدون، قرص بی‌پریدن و لورازپام در صورت لزوم تجویز شد.

مرحله دو: روانپزشک، بیماران هر دو گروه را به مدت هشت هفته به‌صورت هفتگی ویزیت و دوز داروهای آنها را تنظیم نمود. میزان داروی ریسپریدون ۸-۲ میلی‌گرم در روز و میزان مصرف داروی کلوزاپین ۶۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز بود و بیمارانی که نیازمند داروهای اضافی برای کنترل علائم بودند، از پژوهش کنار گذاشته شدند.

مرحله سه: پس از گذشت هشت هفته و تثبیت علائم، بیماران، PANSS را به‌صورت کامل پاسخ دادند و آزمون عوارض دارویی برای همه بیماران تکمیل شد و پس از ارزیابی دوباره نمرات زیرگروه علائم منفی و داشتن معیارهای

افزایش میزان موج‌آلفا در ناحیه پیشانی، علائم منفی به‌صورت معنی‌داری بهبود یافته است (جین^۱ و همکاران، ۲۰۰۶). در بررسی یادشده تأیید اثرات مثبت این روش درمانی نیازمند بررسی‌های گسترده‌تر دانسته شده است.

آمیسلوپراید و کوئتیاپین، دو داروی آنتی‌پسیکوتیک جدید هستند که اثرات مثبت آنها در درمان علائم منفی بررسی شده است (دانیون^۲، رین^۳ و فلورت^۴، ۱۹۹۹). هم‌چنین زوتپین^۵، یک داروی آنتی‌پسیکوتیک جدید است که اثر آنتاگونیستی بر روی گیرنده‌های دوپامینی نوع ۲ و سروتونینی نوع ۲A دارد و اثرات مثبت آن بر روی علائم منفی در یک بررسی گزارش شده است (مولر^۶ و همکاران، ۲۰۰۴).

نظریه دیگری که در زمینه ایجاد علائم منفی مطرح شده، کاهش دوپامین در نواحی ویژه‌ای از مغز، به‌ویژه در قشر مخ پیش‌پیشانی است. پیشتر فرض بر آن بود که در اسکیزوفرنیا، سامانه دوپامینرژیک مغز دچار افزایش فعالیت شده است؛ ولی نظریه‌های نوین بر این باورند که سامانه دوپامینرژیک در مناطقی از مغز دچار افزایش فعالیت و در مناطقی دچار کاهش فعالیت می‌شود (کاپور^۷ و رمینگتون^۸، ۱۹۹۶). بر پایه این فرضیه، پژوهشگران داروهای دوپامینرژیک را در درمان علائم منفی آزمایش کرده‌اند تا نشان دهند که آیا بالابردن دوپامین همراه با داروهای بلوک‌کننده دوپامین می‌تواند باعث بهبود علائم منفی بیماران دچار اسکیزوفرنیا شود یا خیر. با این رویکرد، اثربخشی سلزپلین که یک داروی مهارکننده مونوآمین‌اکسیداز نوع B می‌باشد و در مغز تأثیر دوپامینرژیک دارد در درمان علائم منفی اسکیزوفرنیا آزموده شد.

روش

این بررسی از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور^۹ کنترل‌شده با دارونما می‌باشد که بر روی ۹۰ بیمار دچار اسکیزوفرنیا و دارای علائم منفی بارز انجام شده است. این بررسی در بیمارستان‌های ابن‌سینا و دکتر حجازی شهر مشهد در سال ۱۳۸۴ انجام شد. نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام شد. برای انتخاب آزمودنی‌ها، بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا که در این دو بیمارستان بستری بودند و علائم منفی آنها چهره غالب بیماری بود، توسط روانپزشک معالج آنها برای ارزیابی اولیه معرفی می‌شدند و سپس بیماران دارای

- 1- Jin
- 2- Danion
- 3- Rein
- 4- Fleurot
- 5- zotepine
- 6- Moller
- 7- Kapur
- 8- Remington
- 9- double-blind
- 10- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fourth edition-Text Revision
- 11- Positive and Negative Symptoms Scale
- 12- Blacker

ورود (نمره PANSS علائم منفی بالاتر از ۱۵) بیماران وارد مرحله بعد می‌شدند.

مرحله چهارم: بیماران به تصادف در سه گروه ۱۵ نفری جای داده شدند. در گروه اول پنج میلی گرم سلزلیلین در صبح، در گروه دوم پنج میلی گرم سلزلیلین در صبح و پنج میلی گرم در ظهر و در گروه سوم قرص دارونما (هم شکل و هم اندازه با قرص سلزلیلین) با نام ساختگی ceflox^{5ny}، صبح و ظهر تجویز شد. قرص‌های دارونما توسط دانشکده داروسازی مشهد ساخته شده بود. برای یکسان بودن سه گروه از نظر میزان مصرف دارو در روز در گروه اول افزون بر قرص سلزلیلین در صبح، دارونما در ظهر نیز داده شد.

مرحله پنجم: آزمون PANSS برای بیماران در هر دو گروه هر دو هفته یکبار به مدت شش هفته (در هفته‌های صفر، دو، چهار و شش) توسط یک کارشناس ارشد روانشناسی بالینی تکمیل می‌شد و یک دستیار روانپزشکی غیر وابسته به طرح پژوهشی هر دو هفته یکبار آزمون عوارض دارویی را تکمیل می‌نمود. داده‌ها با مشاهده رفتار بیماران و مصاحبه با خود فرد و گرفتن شرح حال از کارکنان بیمارستان گردآوری گردید. روانشناس انجام‌دهنده آزمون PANSS و پزشک تکمیل‌کننده آزمون عوارض دارویی از نوع درمان انجام‌شده برای بیماران آگاهی نداشتند.

مرحله ششم: در بررسی نتایج آزمون‌های PANSS و عوارض دارویی، بیمارانی که معیارهای خروج از بررسی را به دست می‌آوردند از پژوهش کنار گذاشته می‌شدند.

معیارهای خروج از پژوهش: ۱- افزایش به میزان ۳۰٪ در نمرات آزمون PANSS مثبت (P)، ۲- بروز عوارض دارویی شدید مانند افزایش فشار خون بارز، تشنج، بی‌قراری شدید، سرگیجه شدید یا حساسیت‌های دارویی، ۳- بروز مشکلات پزشکی که نیازمند درمان دارویی باشد مانند اسهال شدید، عفونت‌های ادراری، اختلالات قلبی، عروقی، و یا ضربه، ۴- ترخیص موقت یا دائم از بیمارستان در طول مدت بررسی و ۵- بروز علائم روانپزشکی جدید مانند حملات مانیا/هیپومانیا و حملات پانیک.

مرحله هفتم: پس از پایان شش هفته، داروی سلزلیلین به تدریج قطع شد.

ابزار پژوهش عبارت بود از:

مقیاس علائم مثبت و منفی (PANSS): این آزمون برای

ارزیابی ابعادی و تیپ‌شناسی پدیده اسکیزوفرنیا ساخته شده و دارای ۳۰ پرسش است که به ارزیابی علائم مثبت و منفی بیمار بر پایه مصاحبه بالینی نیمه‌ساختاری می‌پردازد. هم‌چنین سه پرسش برای ارزیابی احتمال پرخاشگری در آن گنجانده شده است. هر پرسش در یک مقیاس هفت‌گزینه‌ای به روش لیکرت از نبود علامت تا بیش از حد بودن شدت آن پاسخ داده می‌شود (بلاکر، ۲۰۰۵). پایایی و روایی این آزمون بر روی ۱۰۱ نفر که بر پایه معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR تشخیص اسکیزوفرنیا داده شده بودند ارزیابی شد. ضرایب آلفا نشان‌دهنده پایایی بالا و همانندی در بین پرسش‌ها با ضریب رتبه‌بندی ۷۳ تا ۸۳ درصد برای هر کدام از میزان‌ها بود. شاخص‌های پایایی بازآزمایی برای زیرگروه‌های بیماران در یک پی‌گیری سه تا شش ماهه، ۰/۸۹، ۰/۸۲، ۰/۸۱ و ۰/۷۷؛ برای علائم مثبت، منفی، ترکیبی و میزان‌های آسیب‌شناسی روانی عمومی به دست آمد (کای^۱، اوپلر^۲ و لیندن‌مایر^۳، ۱۹۸۹).

۹۰ بیمار در این بررسی شرکت نمودند، ده بیمار به علت نیاز به داروهای اضافی از بررسی کنار گذاشته شدند. ۱۲ بیمار نیز به علت تشدید علائم مثبت و یا عوارض دارویی (در گروه پنج میلی گرم سلزلیلین، یک نفر به دلیل ایجاد تهوع و استفراغ، یک نفر به دلیل تشنج و چهار نفر به دلیل افزایش علائم پسیکوتیک و در گروه ۱۰ میلی گرم سلزلیلین، یک نفر به دلیل فشار خون بالا، یک نفر به دلیل علائم مانیا و چهار نفر به دلیل افزایش علائم پسیکوتیک) پژوهش را ترک نمودند. در نهایت ۶۸ نفر تا پایان طرح باقی ماندند.

تحلیل داده‌های گردآوری‌شده به کمک آزمون‌های آماری t و تحلیل واریانس انجام شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران مورد بررسی (۶۸ نفر) ۴۷/۶۲ سال (انحراف معیار ۱۰/۷۵) بود. میانگین سنی گروه پنج میلی گرم سلزلیلین ۴۹/۱۰، ۱۰ میلی گرم سلزلیلین ۴۹/۷۰ و گروه دارونما

جدول ۱- توزیع فراوانی آزمودنی‌های پژوهش بر حسب محل سکونت و میزان تحصیلات در سه گروه مورد بررسی

محل سکونت	کل بیماران (درصد)	گروه سلزلیین	
		ده دارونما	پنج میلی گرم
روستا	۵۲/۹	۱۴	۱۱
شهرستان	۲۲/۱	۹	۰
شهر بزرگ	۲۵/۰۰	۷	۸
میزان تحصیلات			
بی سواد	۵۵/۹	۱۶	۱۱
ابتدایی	۳۰/۹۰	۱۲	۶
راهنمایی	۱۱/۸	۲	۲
متوسطه و بالاتر	۱/۵	۰	۰

پنج میلی گرم سلزلیین (۱۹ نفر)، ۱۰ میلی گرم سلزلیین (۱۹ نفر) و دارونما (۳۰ نفر) جای داده شدند. توزیع فراوانی آزمودنی‌های پژوهش بر حسب محل سکونت و میزان تحصیلات در سه گروه یادشده در **جدول ۱** ارایه شده است. مقایسه میزان داروی آنتی‌پسیکوتیک مصرفی تفاوت معنی‌داری از نظر میزان مصرف ریسپریدون و کلوزاپین در سه گروه نشان نداد (در گروه پنج میلی گرم سلزلیین به ترتیب ۵/۵۰ و ۱۷۸/۵۷، در گروه ۱۰ میلی گرم سلزلیین ۶/۰۰ و ۲۱۶/۶۶ و در گروه دارونما ۵/۸۶ و ۲۲۳/۳۳).

مقایسه میزان بهبود علائم مثبت PANSS در هر سه گروه بیماران، نشان‌دهنده عدم تغییر معنی‌دار سطح نمره‌ها پس از شش هفته است (**جدول ۲**). مقایسه نمره PANSS گویای بهبود معنی‌دار علائم در دو گروه دریافت‌کننده پنج و ۱۰ میلی گرم سلزلیین و عدم بهبود علائم منفی در گروه دریافت‌کننده دارونما است (**جدول ۲**). مقایسه نمره علائم منفی PANSS در سه گروه مورد بررسی به کمک آزمون تحلیل واریانس، نشان‌دهنده عدم تفاوت معنی‌دار میزان بهبود می‌باشد. مقایسه نمره علائم مثبت PANSS در سه گروه نیز نشان‌دهنده عدم تفاوت معنی‌دار در میان سه گروه بود.

۴۵/۴۰ بود. میانگین مدت بستری بیماران در بیمارستان ۸/۹۴ سال و دامنه ۲-۳۵ سال بود. میانگین مدت بستری در گروه پنج میلی گرم سلزلیین ۷/۶۲، ۱۰ میلی گرم سلزلیین ۱۱/۳۶ و گروه دارونما ۸/۰۵ سال بود. بیماران در سه گروه گیرنده

جدول ۲- میزان تغییرات نمره‌های مقیاس علائم مثبت و منفی (PANSS) در هفته‌های صفر و شش در زیرگروه‌های مورد بررسی، نمره ۱ و سطح معنی‌داری

گروه‌های مورد مطالعه	نمرات PANSS	هفته صفر	هفته شش	t	سطح معنی‌داری
گروه سلزلیین (پنج میلی گرم)	علائم منفی	۲۶/۶۸	۲۴/۳۱	۲/۱۸	۰/۰۴
	علائم مثبت	۱۴/۲۱	۱۳/۳۲	۱/۲۳	N.S.
گروه سلزلیین (۱۰ میلی گرم)	علائم منفی	۲۸/۹۰	۲۴/۸۱	۳/۹۰	۰/۰۰۱
	علائم مثبت	۱۴/۲۱	۱۳/۳۱	۱/۱۳	N.S.
گروه دارونما	علائم منفی	۲۵/۵۷	۲۳/۶۱	۱/۲۸	N.S.
	علائم مثبت	۱۵/۳۵	۱۴/۲۵	۱/۱۴	N.S.

بحث

کاربرد داروهای مهارکننده مونوآمین اکسیداز در روانپزشکی از سال ۱۹۵۰ آغاز شد (سیریس^۱، ۱۹۹۵؛ برنر^۲ و شاپسین^۳، ۱۹۸۰). در آن هنگام پژوهشگران دریافتند که داروی ایپرونیزید (نخستین داروی این گروه) که به عنوان آنتی‌بیوتیک در سل کاربرد داشت، میزان افسردگی و رنجوری بیماران مبتلا به سل را کاهش می‌داد (کول^۴، جونز^۵ و کلرمن^۶، ۱۹۶۱). از این رو پژوهشگران بر آن شدند تا این دارو را در روانپزشکی به کار برند. نخستین گروه از بیماران روانپزشکی که مورد بررسی قرار گرفتند، بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن بودند و داروی ایپرونیزید در درمان این بیماران مؤثر گزارش گردید (کامان^۷، فریمن^۸ و لوسرو^۹، ۱۹۵۳).

از آن پس بررسی‌های چندی در این زمینه انجام شد و در شماری از آنها، اثرات مثبت داروهای مهارکننده مونوآمین اکسیداز بر روی بی‌احساسی^{۱۰} و انزوای اجتماعی بیماران گزارش شد (بوسی^{۱۱}، ۱۹۸۷). اما در برخی پژوهش‌ها نیز بیش‌برانگیختگی^{۱۲} علائم پسیکوتیک گزارش گردید (کول و همکاران، ۱۹۶۱).

نخستین بررسی کنترل‌شده در این زمینه را بوسی (۱۹۸۷) انجام داد. وی ۳۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن و غیربستری را که دارای علائم منفی بارز بودند، با درمان ترکیبی با کلرپرومازین و ترانیل سیپرومین و یا دارونما تحت درمان قرار داد و یک بهبود معنی‌دار در علائم منفی بیماران، در گروه گیرنده ترانیل سیپرومین نشان داد. نامبرده نشانه‌ای از تشدید پسیکوز در هیچ‌کدام از بیماران گزارش نکرد.

سلزلیلین که یک مهارکننده مونوآمین اکسیداز نوع B بود، از سال ۱۹۸۹ در آمریکا عرضه شد و به دلیل اثرات دوپامینرژیک آن در بیماران پارکینسون به کار برده شد (لیز^{۱۳}، ۱۹۹۱). این دارو، در دوزهای غیرانتخابی نیز دارای اثرات ضدافسردگی است (مان^{۱۴} و همکاران، ۱۹۸۹؛ مک‌گراس^{۱۵}، استوارت^{۱۶} و هاریسون^{۱۷}، ۱۹۸۹؛ کوئیتکین^{۱۸} و همکاران، ۱۹۸۴؛ ساندلرند^{۱۹} و همکاران، ۱۹۹۴).

با توجه به اثرات مثبت این دارو در بالابردن خلق و بهبود کندکاری ذهنی^{۲۰} در بیماران پارکینسون و شباهت این علائم با علائم منفی اسکیزوفرنیا، پژوهشگران از این دارو در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بهره گرفتند.

پس از گزارش چند پژوهش موردی، در زمینه اثرات مثبت سلزلیلین بر روی علائم منفی، بودکین^{۲۱} و همکاران

(۱۹۹۶) در یک بررسی همراه با یک گروه گواه و بهره‌گیری از دارونما بر روی ۲۱ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا یا اختلال اسکیزوافکتیو، یک بهبود ۳۴/۷٪ در علائم منفی به دنبال شش هفته درمان با دوز ۱۰ میلی‌گرم سلزلیلین را گزارش نمود.

گفتنی است که بر خلاف بررسی حاضر، در پژوهش یادشده بیماران تحت درمان با داروهای تثبیت‌کننده خلق، مانند لیتیم و والپروات سدیم از بررسی کنار گذاشته نشده بودند. این موضوع یکی از محدودیت‌های مهم پژوهش بودکین (۱۹۹۶) بود. هم‌چنین هفت بیمار از ۲۱ بیمار مورد بررسی آنان، تشخیص اختلال اسکیزوافکتیو و نمرات بالایی در آزمون هامیلتون پیش از آغاز درمان داشتند و با درمان سلزلیلین در نمرات هامیلتون نیز بهبود نشان دادند. از این رو بهبود در علائم منفی بیماران ممکن است به دلیل بهبود در علائم افسردگی این بیماران باشد، نه علائم منفی آنها و این موضوع در بررسی حاضر نیز ممکن است صادق باشد.

ژونگرمن^{۲۲}، رایینوویتز^{۲۳} و کلین^{۲۴} (۱۹۹۹)، یک بررسی کنترل‌شده با دارونما و دوسوکور را بر روی ۱۶ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا با علائم منفی بارز انجام دادند و در آن سلزلیلین به میزان ۱۵ میلی‌گرم در روز یا دارونما به مدت هشت هفته به رژیم آنتی‌پسیکوتیک بیماران افزوده شد. در بررسی یادشده، بیماران به جز داروهای آنتی‌پسیکوتیک، داروی دیگری دریافت نمی‌کردند، ولی رژیم آنتی‌پسیکوتیک آنها با یکدیگر متفاوت بود. هم‌چنین این بررسی بر روی بیماران غیربستری انجام شده بود. یافته‌های این بررسی، بهبود معنی‌دار در هر دو گروه گیرنده سلزلیلین و دارونما را نشان داد. میزان کاهش در نمرات علائم منفی PANSS در گروه دارونما دریافت‌کننده سلزلیلین ۴±۳/۵ و در گروه گیرنده دارونما ۴±۵/۵ بود، ولی دو گروه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. این یافته با یافته بررسی حاضر تا اندازه‌ای هم‌خوانی دارد. گفتنی است که یکی نبودن رژیم آنتی‌پسیکوتیک

- | | |
|----------------|---------------------|
| 1- Siris | 2- Brenner |
| 3- Shopsin | 4- Cole |
| 5- Jones | 6- Klerman |
| 7- Kamman | 8- Freeman |
| 9- Lucero | 10- apathy |
| 11- Bucci | 12- overstimulation |
| 13- Lees | 14- Mann |
| 15- McGrath | 16- Stewart |
| 17- Harrison | 18- Quitkin |
| 19- Sunderland | 20- bradyphrenia |
| 21- Bodkin | 22- Jungerman |
| 23- Rabinowitz | 24- Klein |

گفتن آن خودداری کرده و در مصاحبه‌های دوم و سوم آنها را بازگو کرده‌اند. به بیان دیگر ممکن است، کاهش در برخی ماده‌های علائم منفی مانند ارتباط ضعیف، باعث افزایش کاذب علائم مثبت بیماران شده باشد، نه افزایش علائم در اثر سلزلین. هم‌چنین تشدید علائم، ممکن است به دلیل کاهش افسردگی ثانویه به بیماری زمینه‌ای باشد. اظهار نظر در این زمینه، نیازمند بررسی‌های بیشتر با حجم نمونه بزرگتر است.

ژونگرمن و همکاران (۱۹۹۹) افزودن سلزلین را در درمان علائم منفی بیماران، دارای برتری نسبت به دارونما گزارش نکردند. در بررسی آنان میانگین کاهش علائم منفی در گروه گیرنده سلزلین $4 \pm 3/5$ و در گروه دارونما $4 \pm 5/5$ بود و در بررسی حاضر، میزان کاهش علائم منفی در گروه گیرنده پنج میلی گرم سلزلین $2/37$ ، در گروه گیرنده 10 میلی گرم سلزلین $4/95$ و در گروه دارونما $1/57$ بود. تأثیر دارونما که در بررسی ژونگرمن و همکاران (۱۹۹۹) و در بررسی حاضر دیده شده است را پژوهشگران در مطالعات گوناگون بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا گزارش نموده‌اند (تیمینن^۱ و همکاران، ۱۹۹۶).

از آن‌جا که در بسیاری از بررسی‌های یادشده کاستی‌هایی دیده می‌شود، در این بررسی کوشش گردید این کاستی‌ها از میان برداشته شوند. در بررسی حاضر همه بیماران دارای مکان زندگی، رژیم غذایی و ارتباطات اجتماعی یکسان بوده‌اند و عوامل مخدوش کننده مانند داروهای تثبیت کننده خلق یا داروهای آنتی‌پسیکوتیک گوناگون و مصرف نکردن دارو توسط بیماران حذف شده است.

هم‌چنین اثرات فشارهای روانی خانوادگی و اجتماعی که ممکن است سبب تشدید علائم پسیکوتیک بیماران یا ایجاد افسردگی در بیماران شود، برای همه بیماران یکسان بوده و بیماران در طول مدت بررسی از بیمارستان ترخیص نشده بودند.

تفاوت آشکار این مطالعه با بررسی‌های یادشده در بالا، آن بود که در آن بررسی‌ها، بیماران شرکت کننده، همگی سرپایی و غیربستری بوده‌اند و در بررسی حاضر همه آزمودنی‌ها بیماران بستری بودند. این تفاوت بسیار با اهمیت است، زیرا تغییر نیافتن آشکار در علائم منفی، ممکن است به دلیل عدم وجود شرایط محیطی و اجتماعی مناسب برای تغییر باشد.

بیماران و کم بودن حجم نمونه بیماران از محدودیت‌های بررسی یادشده بوده است.

بودکین و همکاران (۲۰۰۵) در یک بررسی به کمک گروه گواه و دارونما و به صورت دوسوکور، در سه مرکز دانشگاهی به صورت هم‌زمان ۶۷ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا و دارای علائم منفی بارز را، با 10 میلی گرم سلزلین در روز یا دارونما تحت درمان قرار دادند. همه بیماران شرکت کننده در بررسی، سرپایی بودند؛ غیر از داروهای آنتی‌پسیکوتیک، داروی دیگری دریافت نمی‌کردند و به اختلال خلقی و یا اختلال اضطرابی به صورت هم‌زمان مبتلا نبودند. نتایج، بهبود معنی‌دار در علائم منفی را در گروه گیرنده سلزلین نسبت به دارونما نشان داد، اما تغییری در علائم مثبت دیده نشد. محدودیت مهم بررسی یادشده یکسان نبودن رژیم آنتی‌پسیکوتیک در این بیماران و یکسان نبودن مکان انجام پژوهش گزارش گردید. هر چند میانگین میزان مصرف آنتی‌پسیکوتیک در دو گروه (بر پایه محاسبه دوز معادل کلرپرومازین) با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشت، ولی بررسی‌های گذشته نشان داده‌اند که داروهای آنتی‌پسیکوتیک گوناگون، اثرات متفاوتی بر علائم منفی دارند که می‌تواند بر یافته‌های این بررسی تأثیرگذار باشد. در بررسی حاضر همه بیماران تنها یکی از دو نوع آنتی‌پسیکوتیک ریسپریدون و یا کلوزاپین را دریافت می‌کردند که میانگین دوز دریافتی نیز در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

علائم مثبت بیماران نیز در این بررسی ارزیابی شد و همان‌گونه که بیان شد، هشت بیمار ($7/2\%$)، به دلیل افزایش بیشتر از 30% در علائم مثبت، از بررسی کنار گذاشته شدند. گفتنی است که در برخی بررسی‌ها نیز به اثرات تشدید کننده سلزلین بر پسیکوز اشاره شده است (کامان و همکاران، ۱۹۵۳) و در چند بررسی هم افزایشی در علائم مثبت گزارش نشده است (گوف^۱ و همکاران، ۱۹۹۳؛ بودکین، ۲۰۰۵). در بررسی حاضر هر هشت بیمار در گروه‌های گیرنده سلزلین بودند (چهار بیمار در گروه پنج میلی گرم سلزلین و چهار بیمار در گروه 10 میلی گرم سلزلین) که به دلیل شمار کم این بیماران امکان ارزیابی آماری وجود نداشت.

با توجه به عدم تغییر معنی‌دار میزان علائم مثبت بیماران (۶۸ بیمار)، افزایش علائم پسیکوز در این هشت بیمار ممکن است به دلیل افزایش تماس پزشک-بیمار و اعتماد بیماران به مصاحبه‌گر و بیان علائمی باشد که در مصاحبه‌های پیشین از

- symptom schizophrenia in a high-risk population. *Archives of General Psychiatry*, 47, 622-632.
- Cole, J. O., Jones, R. T., & Klerman, G. L. (1961). Drug therapy: *Progress in Neurology and Psychiatry*, 16, 539-574.
- Danion, J. M., Rein, W., & Fleurot, O. (1999). Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *American Journal of Psychiatry*, 156, 610-616.
- Dworkin, R. H., & Lenzenwenger, M. F. (1984). Symptoms and the genetics of schizophrenia: Implacations for diagnosis. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1541-1546.
- Dworkin, R. H., Lenzenwenger, M. F., & Moldin, S. O. (1987). Genetics and the phenomenology of schizophrenia. In P. D. Harvey, E. F. Walker (Eds.). *Positive and negative symptoms of psychosis*. Hillsdale, N. J.: Erlbaum.
- Goff, D. C., Renshaw, P. F., Sarid-segal, O., Dreyfus, D., Amico, E. T., & Ciraulo, D. A. (1993). A placebo-controlled trial of selegiline in the treatment of tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry*, 33, 700-706.
- Heresco-levy, U., Javitt, D. C., Ermilov, M., Mordel, C., Silipo, G., & Lichtenstein, M. (1999). Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56, 29-36.
- Jin, Y., Potkin, S. G., Kemp, A. S., Huerta, S. T., Alva, G., Thai, T. M., Carreon, D., & Bunney, W. E. (2006). Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (α TMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 556-561.
- Jokers-scherubl, M. C., Bauer, A., Godemann, F., Reischies, F. M., Selig, F., & Schlattmann, P. (2005). Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: A double-blind placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 27-31.
- Jungerman, T., Rabinowitz, D., & Klein, E. (1999). Deprenyl augmentation for treating negative symptoms of schizophrenia: A double-blind, controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 522-525.

گذشته از چند گزارش موردی در زمینه بهبود علائم منفی بر اثر سلژیلین، و چند کارآزمایی بالینی که سلژیلین را دارای تأثیر مثبت و در برخی از آنها دارای تفاوت با دارونما گزارش نکرده‌اند، اظهار نظر قطعی نیازمند انجام بررسی‌های گسترده‌تر است که در آن بیماران بستری و غیربستری نیز مورد مقایسه قرار گیرند.

سپاسگزاری

این بررسی با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۱/۱۵؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۸۶/۱۱/۲؛

پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۱۱/۸

منابع

- Blacker, D. (2005). Psychiatric Rating Scale. In B. J. Sadock, V. A. Sadock (Eds.), *Comprehensive textbook of Psychiatry* (8th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Bodkin, J. A., Cohen, B. M., Salomon, M. S., Cannon, S. E., Zornberg, G. L., & Cole, J. O. (1996). Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication: A pilot study examining the role of dopamine. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 295-301.
- Bodkin, J. A., Siris, S. G., Bermanzohn, P. C., Hennen, J., & Cole, J. O. (2005). Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162, 388-390.
- Brenner, R., & Shopsin, B. (1980). The use of monoamin oxidase inhibitors in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 15, 633-647.
- Bucci, L. (1987). The negative symptoms of schizophrenia and the monoamine oxidase inhibitors. *Psychopharmacology*, 91, 104-108.
- Canon, T. D., Mednick, S. A., & Parnas, J. (1990). Antecedents of predominantly negative and predominantly positive

- Kamman, G. R., Freeman, J. G., & Lucero, R. (1953). The effect of Iproniazid on the behavior of long-term mental patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 118, 391-407.
- Kapur, S., & Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 466-476.
- Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J. P. (1989). Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Rationale and standardization. *British Journal of Psychiatry*, 155, 59-67.
- Kirkpatrick, B., & Cenk T. (2005). Schizophrenia: Clinical features and psychopathology concepts. In B. J. Sadock, V. A. Sadock (Eds.), *Comprehensive textbook of psychiatry* (8th. ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lees, A. (1991). Selegiline hydrochloride and cognition. *Acta Neurologica Scandinavica, Supplementum*, 136, 91-94.
- Mann, J., Aarons, S., Wilner, P., Keilp, J., Sweeney, J., Pearlstein, T., Francis, A., Kocsis, J., & Brown, R. A. (1989). Controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of L-deprenyl: A selective monoamine oxidase inhibitor. *Archives of General Psychiatry*, 46, 45-50.
- McGrath, P., Stewart, J., & Harrison, W. A. (1989). Placebo-controlled trial of l-deprenyl in atypical depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 25, 63-67.
- Moller, H. J., Riedel, M., Muller, N., Fisher, W., & Kohnen, R. (2004). Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: A randomized double-blind multicenter trial. *Pharmacopsychiatry*, 37, 270-278.
- Quitkin, F. M., Liebowitz, M. R., Stewart, J. G., McGrath, P. J., Harrison, W., Rabkin, J. G., Markowitz, J., & Davies, S. O. (1984). L-deprenyl in atypical depressives. *Archives of General Psychiatry*, 41, 777-781.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2003). *Synopsis of psychiatry* (8th. ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Silver, H. (2004). Selective serotonin re-uptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5, 2053-2058.
- Siris, S. (1995). Depression and schizophrenia. In S. Hirsch, D. Weinberg (Eds.), *Schizophrenia*. London: Blackwell Publications.
- Strous, R. D., Maayan, R., Lapidus, R., Stryjer, R., Lustig, M., Kotler, M., & Weizman, A. (2003). Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, 133-141.
- Sunderland, T., Cohen, R., Molchan, S., Lawlor, P., Mellow, A., Newhouse, P., Tariot, P., Mueller, E., & Murphy, D. (1994). High dose selegiline in treatment resistant older depressive patients. *Archives of General Psychiatry*, 51, 607-615.
- Tiainen, T., Syvalahti, E., Saarjarvi, S., Lehto, H., Ahola, V., & Salokangas, R. K. (1996). Prediction of positive placebo response among chronic schizophrenic outpatients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 109-113.
- Zubin, J., & Spring, B. (1997). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, 103-126.

Effects of Selegiline on Negative Symptoms in Schizophrenia: A Double-Blind Clinical Trial

Fayazi Bordbar, M. R., Abdollahian, E., Hojjat, K., & Samari, A. A. (2008). Effects of selegiline on negative symptoms in schizophrenia: A double-blind clinical trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*, 14, 131-139.

Abstract

Objectives: This research was carried out with the aim of examining the effects of selegiline, a monoamine oxidase-B inhibitor with dopaminergic features, on the treatment of patients with schizophrenia with prominent negative symptoms.

Method: In a clinical trial, 80 inpatients at the Hejazi Hospital in Meshed, who were diagnosed with schizophrenia based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fourth edition-Text Revision (DSM-IV-TR) criteria, and had prominent negative symptoms (a score of over 15 in Positive and Negative Symptom Scale [PANSS]) entered the study. The patients were randomly divided into three groups: Patients receiving 5mg selegiline, patients receiving 10mg selegiline, and those receiving placebo along with an antipsychotic drug. The patients were then followed-up for six weeks using PANSS and Drug Side Effects Test. Data were analyzed using analysis of variance and t-test.

Results: Eight patients were excluded from the study due to an increase in psychotic symptoms and four were excluded because of drug side effects. Mean age of patients was 47.6 and the mean duration of hospitalization was 8.9 years. Even though there was an improvement in negative symptoms in both groups receiving selegiline, the difference between the groups receiving selegiline and the group receiving placebo was not significant.

Conclusion: Selegiline is not superior to placebo in reducing negative symptoms in hospitalized patients.

Key words: selegiline, negative symptoms, schizophrenia

Mohammad Reza Fayazi Bordbar^{*},
Ebrahim Abdollahian^a, Kaveh Hojjat^b,
Ali Akbar Samari^c

^{*} Corresponding author: Psychiatrist, Assistant Prof. of Meshed University of Medical Sciences. Ebnesina Hospital, Horr-r-Ameli, St., Meshed, Iran, IR.

Fax: +98511-7112723

E-mail: fayyazimr@mums.ac.ir

^a Psychiatrist, Associate Prof. of Meshed University of Medical Sciences; ^b Psychiatrist, Bojnord Health District; ^c MA. in Psychology, Kashmar Azad University.