



دکتر محمد علی شیرازی*

بررسی اثرات سه دارو در درمان بیماری وسواس فکری - عملی

چکیده

بالا بودن میزان شیوع بیماری وسواس فکری - عملی در ایران، و مطرح بودن دارودرمانی به عنوان نخستین اقدام درمانی، نگارنده را بر آن داشت تا پژوهشی را در ارتباط با اثرات درمانی، کارآیی و عوارض سه دارو: کلومیپرامین^(۱)، فلوگزتین^(۲) و ترانیل سیپرومین^(۳)، در درمان بیماری وسواس فکری - عملی به مورد اجرا بگذاریم. در این پژوهش ۱۵۰ نفر (با میانگین سنی ۲۹/۸ سال) از بیماران مراجعه کننده به مطب، مبتلا به اختلال یاد شده در مدت سه سال (۱۳۷۰ تا ۱۳۷۳)، در تهران مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که فلوگزتین در اغلب بیماران، مؤثرتر از کلومیپرامین و ترانیل سیپرومین است. این تأثیر با سرعت اثر بیشتر، عوارض جانبی کمتر، زمان کوتاهتر بهبودی و اثر مساوی بر روی افکار و اعمال وسواسی همراه بود. پس از داروی یاد شده، کلومیپرامین قرار داشت. ترانیل سیپرومین اثرات ناچیزی را در کنترل بیماری وسواس و اجبار نشان داد.

Andeeshah
Va
Raftar
اندیشه و رفتار
۱۴

کلید واژه: بیماری وسواس، درمان، کلومیپرامین، فلوگزتین، ترانیل سیپرومین

از مراجعین سرپایی روانپزشکی را بیماران وسواسی تشکیل می دهند. میزان شیوع این بیماری ۲ تا ۳ درصد برای طول عمر بوده، سن شروع بیماری در مردان ۶۱۷/۵ ±

بیماری وسواس فکری و عملی، یکی از بیماریهای وقت گیر و ناتوان کننده روانی است و معمولاً سبب اختلال در کارکردهای اجتماعی، شغلی و خانوادگی می شود. ۱۰٪

* روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، خیابان قائم مقام فراهانی، شماره ۱۸۳.

1-Clomipramine

2-Fluoxetine

3-tranlycypromine

۶/۸ سال و در زنان ۶۲۰/۸ ± ۸/۵ سال است. از نظر شیوع، چهارمین بیماری روانی بعد از اضطراب، اعتیاد و افسردگی است.

وسواس رابطه تنگاتنگ با فرهنگ داشته و به همین دلیل در فرهنگهای مختلف شیوع آن متفاوت است. به نظر می‌رسد در ایران، حدود ۳۰۰۰۰۰ بیمار وسواسی نیازمند درمان جدی وجود داشته باشد و دو تا سه برابر این تعداد نیز افرادی هستند که از وسواس رنج می‌برند. ۷۵ درصد از مبتلایان به این بیماری، به پزشکان عمومی مراجعه می‌کنند. اقدام برای درمان، به طور متوسط ۸ سال پس از شروع بیماری صورت می‌گیرد، در حالیکه می‌دانیم یکی از نشانه‌های خوب بودن پیش آگهی، شروع درمان، پیش از دو سال است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بیشتر بیماران، سالها پس از مزمن شدن بیماری به فکر چاره جویی و اقدام جدی بر می‌آیند.

طی سالهای ۱۹۹۰-۱۹۷۰ با دو برابر شدن شیوع بیماری، پژوهشهای گسترده‌ای برای درمان این بیماری انجام گرفته است. به هر روی در سالهای اخیر بیماری وسواس فکری - عملی نمونه خوبی از تبدیل یک بیماری غیر شایع با نتایج درمانی ناچیز به یک بیماری شایع با درمان نسبتاً موفق است. معمولاً مؤثرترین و نخستین اقدام درمانی، دارو درمانی است. از دیرباز نیز داروهای ضد اضطراب، نورولپتیک‌ها و داروهای ضد افسردگی (سه حلقه‌ای‌های ضد افسردگی و MAOI) برای درمان وسواس فکری - عملی به کار رفته است.

بررسیهای کنترل شده، گویای اثرات خوب داروهای سه حلقه‌ای ضد افسردگی در تخفیف علائم بیماری وسواس بوده است. کارابانو^(۱)، انانت^(۲) و ون دن استین^(۳) (۱۹۷۷) و مک دانالد^(۴) (۱۹۸۰)، برتری کلومیپرامین را بر سایر داروهای سه حلقه‌ای در درمان بیماری وسواس نشان دادند. مارکس و همکاران (۱۹۸۰) تأثیر کلومیپرامین را به علت خاصیت ضدافسردگی آن

دانسته و با مطالعه اثر آن، کاهش علائم وسواسی را تنها در بیمارانی گزارش نمودند که دارای علائم واضح افسردگی بودند. سوکمن^(۵) و سولیوم^(۶) نشان دادند که کلومیپرامین، تنها در کاهش افکار وسواسی مؤثر است و اثری بر اعمال وسواسی ندارد. نظیراوغلو^(۷) تأثیر بیشتر کلومیپرامین را در درمان وسواس، نسبت به رفتار درمانی نشان داد. آسبرگ^(۸)، تورن^(۹) و برتیلسن^(۱۰) (۱۹۸۲)، برگشت علائم را بعد از قطع کلومیپرامین گزارش نمودند. با توجه به غیر اختصاصی بودن اثر کلومیپرامین و عوارض ناشی از آن، عدم توانایی در کنترل کلیه علائم و عود بیماری، در اغلب موارد بعد از قطع دارو، پژوهشگران داروی مؤثرتری را در درمان بیمار وسواس فکری - عملی به کار گرفته‌اند.

SSRI^(۱۱) داروهایی هستند که با مهار جذب مجدد سروتونین در پیش سیناپسها باعث افزایش سروتونین می‌شوند. نخستین SSRI به نام فلوگزتین و با نام تجارتي "پروزاک"^(۱۲) از سال ۱۹۸۸ به شکل گسترده‌ای در درمان بیماری افسردگی به کار رفته است. پس از آن داروهای "پاروگزتین"^(۱۳) با نام تجارتي "پاکسیل"^(۱۴) و "سرتالین"^(۱۵) با نام تجارتي "زولوفت"^(۱۶) کشف و هم اکنون در کشورهای غربی در دسترس است. دو داروی دیگر این دسته با نامهای "فلووکسامین"^(۱۷) و "سیتالوپرام"^(۱۸) در انتظار اجازه مصرف هستند. داروهای SSRI تحولات گسترده‌ای در درمان افسردگی به وجود

1-Karabanaw	2-Ananth
3-Vendensteen	4-McDonald
5-Sookman	6-Solyom
7-Neziroglu	8-Asberg
9-Thoren	10-Bertilssen
11-serotonin specific reuptake inhibitores	
12-Prozac	13-Paroxetine
14-Paxil	15-Sertraline
16-Zoloff	17-Fluvoxamine
18-Citalopram	

مصرف دارو همراه با غذا، باعث کاهش یافتن عوارض گوارشی آن است، این مقدار فلوگزتین تا سه هفته مصرف می‌شود، در صورت عدم بهبود، یا نتایج درمانی ناکافی، باید مقدار دارو را تا دو برابر در دو نوبت (صبح و عصر) افزایش داد.

آورده‌اند.

دیده می‌شود. در بیماران قلبی به راحتی قابل تحمل، و اقدام به خودکشی با مقادیر معمولی ناممکن است.

فلوگزتین در ایران به شکل کپسول ۲۰ میلی گرمی در دسترس است. در درمان وسواس می‌توان دارو را با ۲۰ میلی گرم در دوز واحد در روز شروع کرد. بهتر است دارو صبح مصرف شود تا عارضه احتمالی بی‌خوابی آن به حداقل برسد. مصرف دارو همراه با غذا، باعث کاهش یافتن عوارض گوارشی آن است، این مقدار فلوگزتین تا سه هفته مصرف می‌شود، در صورت عدم بهبود، یا نتایج درمانی ناکافی، باید مقدار دارو را تا دو برابر در دو نوبت (صبح و عصر) افزایش داد. در صورت نیاز می‌توان هر دو هفته، ۲۰ میلی گرم مقدار دارو را افزایش داد تا نتایج درمانی دلخواه بدست آید. بیشترین مقدار درمانی روزانه، ۸۰ میلی گرم است. با وجود این واتسن^(۴) (۱۹۹۴) نشان داد که در دراز مدت، نتایج درمانی ۲۰ میلی گرم و ۸۰ میلی گرم یکسان است. پس برای به دست آوردن نتایج دلخواه درمانی، نیاز به شش تا دوازده ماه درمان حفاظتی است. عدم بهبودی علائم با ۸۰ میلی گرم دارو به مدت چهار هفته به معنی شکست درمانی تلقی می‌شود.

اهداف تحقیق

شیوع بالای بیماری وسواس در ایران و ضرورت

1-norepinephrine
3-neurotransmitter

2-dopamine
4-Watson

تأثیر کلومیپرامین در افزایش سروتونین، پژوهشگران را بر آن داشت تا بررسیهایی را در جهت تأثیر SSRI در درمان بیماری وسواس آغاز نمایند. مطالعات متعددی مؤثر بودن این داروها را ثابت کردند. داروهای SSRI بیش از کلومیپرامین در خاموشی فکر و عمل وسواسی مؤثرند و عوارض جانبی کمتری نسبت به کلومیپرامین دارند. رویهمرفته به نظر می‌رسد که در حال حاضر SSRI نخستین داروی انتخابی در کنترل بیماری وسواس است، مگر در مواردی که، عوامل ویژه‌ای مانع استفاده از آنها شود.

مؤثرترین داروی SSRI در درمان وسواس فکری - عملی، فلوگزتین است. این دارو با دو تا سه روز نیمه عمر، به راحتی از راه خوراکی جذب می‌شود و بیشترین غلظت خونی آن ۴ تا ۸ ساعت بعد از خوردن دارو است و از راه کبد متابولیزه می‌شود. با توجه به اینکه بر روی نوراپی نفرین^(۱) و دوپامین^(۲) مؤثر نیست، آگونیست و آنتاگونیست هیچ پیام رسان عصبی^(۳) نبوده و خاصیت آنتی کولینرژیک و آنتی هیستامینیک و آنتی آلفا آدرنرژیک آن ناچیز است و عوارض جانبی کمی دارد. عوارض شایع آن در دستگاه گوارش، به شکل اسهال، استفراغ، بی‌اشتهایی، دیس پسی بوده و در دستگاه عصبی مرکزی به صورت سردرد، بی‌خوابی، اضطراب، لرزش و خواب آلودگی است. به ندرت کاهش وزن و تعریق زیاد نیز

ارزیابی کارایی درمانهای دارویی، به انجام این پژوهش منجر شد. هدف از این بررسی مقایسه اثرات درمانی سه گروه داروهای ضد وسواس: ۱- SRI^(۱)-۲- MAOI^(۲) و ۳-SSRI و پیدا کردن بهترین دارو از نظر اثر بیشتر، عارضه کمتر، سرعت خاموش سازی علائم و مقایسه آن با پژوهشهای انجام شده در خارج از ایران بود.

روش پژوهش

آزمودنیها: پژوهش بر روی یکصد و پنجاه نفر از مراجعین مطب نگارنده که دچار اختلال وسواس فکری - عملی بودند طی سه سال (۱۳۷۰ تا ۱۳۷۳) در تهران انجام شد.

روش نمونه گیری: ۱۵۰ نفر از بیماران مبتلا به وسواس فکری - عملی که از نظر مشخصات به هم نزدیک بودند و قبلاً هیچگونه درمان دارویی نگرفته بودند، انتخاب گردیده و به سه گروه پنجاه نفری تقسیم شدند.

ابزار پژوهش: ۱- داروها:

الف - کلومیپرامین از گروه داروهای SSRI که به طور معمول در درمان بیماری وسواس به کار می رود.

توسط دراگوتیس^(۳)، لیپمن^(۴) و کووی^(۵) (۱۹۷۳) تهیه شده و تغییرات اساسی آن توسط دراگوتیس، ریگلزوراک (۱۹۷۶) صورت گرفته است، به کار گرفته شد.

شاخص مورد استفاده در محاسبات آماری GSI^(۶) بعد وسواسی پرسشنامه SCL-90-R بود که اعتبار، حساسیت^(۷)، اختصاصی بودن^(۸) و کارایی آن بارها توسط پژوهشگران در ایران آزمایش شده است. نقطه برش ۰/۸ بود و کلیه بیمارانی که دارای $GSI > ۰/۸$ بودند جهت اطمینان بیشتر مورد معاینه و مصاحبه بالینی روانپزشکی قرار گرفتند.

پرسشنامه SCL-90-R به عنوان معیار تشخیصی، سنجش شدت وسواس و ملاک بهبودی مورد استفاده قرار گرفت. ۲۰ درصد از بیماران، ۱۰ روز پس از پایان برنامه درمانی مورد آزمون مجدد (پس آزمون) قرار گرفتند.

یافته‌های پژوهش

میانگین و انحراف معیار مشخصات آزمودنیها در جدول یک ارائه شده است. مقایسه گروهها به وسیله

جدول ۱ - میانگین و انحراف معیار متغیرهای سن، تحصیلات و مدت بیماری آزمودنیها

مدت بیماری به سال		تحصیلات		سن		تعداد N= ۱۵۰	مشخصات آزمودنیها گروهها
SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}		
۲/۹۷	۷/۷	۴/۸۵	۸/۴	۷/۷۲	۳۱/۴	۵۰	کلومیپرامین
۲/۹۰	۶/۷	۳/۸۶	۹/۲	۳/۱۴	۲۹/۷	۵۰	ترانیل سیپرومین
۲/۷۵	۷/۹	۳/۹۹	۹/۴	۵/۳۴	۲۸/۳	۵۰	فلوگزتین

ب - ترانیل سیپرومین از گروه داروهای MAOI

ج - کپسول فلوگزتین از گروه داروهای SSRI که در ایران در دسترس است.

۲- پرسشنامه SCL-90-R و مصاحبه بالینی:

پرسشهای بعد وسواس پرسشنامه SCL-90-R که

1-serotonin reuptake inhibitor

2-Monoamine oxidase inhibitor

3-Derogatis

5-Covi

7-sensitivity

4-Lipman

6-Global Severity Index

8-efficacy

عدم بهبودی علائم با ۸۰ میلی گرم فلوگزتین به مدت چهار هفته به معنی شکست درمانی تلقی می شود.

در بیمارانی که با فلوگزتین درمان شدند، (۲٪) ظاهر شد. گروه تحت درمان با کلومیپرامین با ۷٪ عوارض در ردیف دوم قرار داشت.

۲- فلوگزتین اثری سریعتر و زمان بهبودی کوتاهتری داشت. پس از آن به ترتیب کلومیپرامین و ترانیل سپیرومین جای داشتند.

تحلیل واریانس یک عاملی، تفاوت معنی داری را، در میان سه گروه بیماران در متغیرهای سن، تحصیلات و مدت بیماری نشان نداد. میانگین و انحراف معیار GSI، پیش آزمون و پس آزمون بیماران، در جدول ۲ ارائه گردیده است. تحلیل واریانس یک عاملی، تفاوتی معنی دار را بین

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار نمرات پیش آزمون و پس آزمون آزمودنیها

پس آزمون		پیش آزمون		مراحل آزمایش گروهها
SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	
۰/۱۵	۰/۸۵	۰/۱۸	۱/۶	کلومیپرامین
۰/۱۴	۱/۱	۰/۱۲	۱/۷	ترانیل پیرونین
۰/۲۴	۰/۷	۰/۲۲	۱/۷	فلوگزتین
۰/۲۲	۰/۸۹	۰/۷۵	۱/۶۷	کل

۳- متوسط مقدار مؤثر روزانه دارو برای فلوگزتین ۶۰ میلی گرم و برای کلومیپرامین ۲۲۵ میلی گرم و ترانیل سپیرومین ۴۵ میلی گرم بود.

۴- فلوگزتین بر افکار و اعمال و سواسی به یک اندازه مؤثر واقع شد، ولی کلومیپرامین و ترانیل سپیرومین بیشتر بر افکار و سواسی اثر کردند.

۵- در زمینه پاسخ به درمان، تفاوت معنی داری بین زنان و مردان وجود نداشت.

نمرات پس آزمون بیمارانی که فلوگزتین دریافت داشته بودند نسبت به دو گروه دیگر نشان می داد.

ضریب پایایی با توجه به انجام آزمون مجدد در ۲۰٪ از بیماران بعد از ۱۰ روز از نظر آماری بالا بوده است. دیگر یافته‌های مهم پژوهش با ارزیابی بالینی مشاهده‌ای به شرح زیر بوده است:

۱- بیشترین عوارض دارویی در بیمارانی که ترانیل سپیرومین دریافت داشتند (۱۸٪) و کمترین عوارض

ایران نتوانند به آن دسترسی یابند. بنابراین می‌توان مانند گذشته نخستین اقدام درمانی را تجویز کلومیپرامین قرار داد و امکان استفاده از فلوگزتین را برای موارد مقاوم به درمان، یا بیمارانی که به دلایل مختلف نمی‌توانند از کلومیپرامین استفاده نمایند، ذخیره کرد.

به هر روی ضرورت بالینی در هر بیمار، نحوه درمان و نوع دارو را معین خواهد کرد. این بررسی، کوششی ابتدایی در جهت کمک به بیماران وسواسی است و ضرورت انجام بررسیهای بیشتر و گسترده‌تر در این زمینه احساس می‌شود.

هنوز نخستین اقدام درمانی در بیماران وسواسی تجویز دارو است و در عین حال مؤثرترین وسیله درمانی امروز است. با توجه به یافته‌ها بنظر می‌رسد که فلوگزتین در اغلب بیماران وسواسی مؤثرتر از کلومیپرامین و ترانیل سیپرومین است. این تأثیر همراه با سرعت اثر، عارضه کمتر، زمان کوتاه‌تر بهبودی و اثر مساوی بر اعمال و افکار وسواسی است. یافته‌های ما، با سایر پژوهشهای مشابه خارجی از جمله مک دوگال^(۱) و کیندلر^(۲)، مطابقت دارد. در حال حاضر گرانی و محدودیت دسترسی به فلوگزتین باعث شده است که اغلب بیماران وسواسی

منابع

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.) Washington D. C.: APA.
- Ananth, J., (1977). Treatment of obsessive compulsive disorders with Clomipramine. *Journal of International Medical Research*.
- Beasley, C. M. & Masica, D. N. (1992). Fluoxetine a review of receptor and functional effects and their clinical implications. *Clinical Psychopharmacology*, 107,
- Byerley, W. F., McConnel, E. J. (1988). Decreased Beta-adrenergic receptors in brain after administration of fluoxetine. *Psychopharmacology*, 94, 141-143.
- Derogatis, L. R., Lipman, R. S., & Covi. L. (1973). Scl-90: an outpatient psychiatric rating scale preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*, 9, 13-27.
- Derogatis, L. R. Rickels, K. & Rock, A. (1976). The Scl-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale. *British Journal of Psychiatry*, 128, 280-289.
- Fineberg, N. A., Bullock, T. & Montgomery, D. B. (1992). Serotonin reuptake inhibitors are the treatment of choice in obsessive - compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 7, 43-46.
- Finnega, K. & Gabiola, J. (1988). Fluoxetine. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1604-1609.
- Folks, D. G. (1983). Monoamine oxidase inhibitors in obsessive - compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 3, 249-252.

- Gelder, M., Dennis, G. & Mayou, R., (1989). *Oxford Textbook of psychiatry*.
- Insel, T. R., Alterman, I. & Murphy, D. L. (1982). Antiobsessional and antidepressant effect of Clomipramine in treatment of obsessive compulsive disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 18, 115-117.
- Kaplan, H. I. & Sadock, B. J., (1991). *Synopsis of psychiatry* (6th edition). Baltimore: Williams & Wilkins Company.
- Linford, R. (1982). *A short textbook of psychiatry*.
- Marks, I. M., Hodgson, R. J. & Rachman S. (1979). The treatment of chronic obsessive compulsive disorders follow-up and further findings. *Behavior Research and Therapy*, 10, 181-189.
- Mawson, D., Marks, I. M. (1982). Clomipramine and exposure for chronic obsessive compulsive rituals: *British Journal Psychiatry*, 140, 11-18.
- Schatzberg, A. F., Dessain, E., O'Neil, D. et al. (1987). Recent studies on selective serotonergic antidepressant. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 7, 445-455.
- Sommi, R. W., Crismon, M. L. & Bowden, C. L. (1987). Fluoxetine: a Serotonin specific second generation anti depressant. *Pharmacotherapy*, 7, 1-15.



همکار و دوست گرامی

انتشار این مجله در شماره‌های بعدی میسر نخواهد بود مگر با یاری شما به اشکال زیر:

۱- ارسال مقاله، ترجمه، نامه، خبر، عکس، نوار، انتقاد، پیشنهاد و هرگونه روش و راه دیگری که پیوند متقابل شما را با دفتر و هیئت تحریریه مجله برقرار نماید.

۲- سعی در آبنمان کردن خود و دیگر همکاران.

۳- ارسال اسامی و آدرس مسئولین کتابخانه‌ها و مراکز اطلاع رسانی که به نوعی به دانشجویان علوم پزشکی، و دستیاران روانپزشکی و نورولوژی خدمات می‌دهند.

۴- ارسال اسامی و آدرس مسئولین کتابخانه‌های مراکز روانپزشکی و روانشناسی بالینی، یا بخشهای روانپزشکی در بیمارستانهای عمومی. با آرزوی توفیق برای تمامی کسانی که در جهت اعتلای موازین بهداشت روانی در کشور کوشش می‌کنند.

دفتر مجله