

اثر بخشی استروژن توأم با تیوتیکسن بر کاهش علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا

سیدغفور موسوی (MD)*، مریم رضایی (MD)**، آبتین حیدرزاده (MD)***، امیر هوشنگ زرگزاده (PhD)****،
مهرانگیز صدیقین (MD)*****

*- دانشیار گروه پزشکی، اورژانس روانپزشکی مرکز پزشکی نور، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

** - بوردا تخصصی روانپزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری اصفهان.

*** - متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

**** - استادیار فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

***** - بوردا تخصصی زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

چکیده

● **زمینه و هدف:** اسکیزوفرنیا یک بیماری مزمن ناتوان کننده است که بار زیادی را بر جامعه تحمیل می نماید. درمانهای بکار رفته عمدتاً بر علائم مثبت آن مؤثر بوده اند. یافته هایی از قبیل: سن شروع دیررس تر در زنان، پیش آگهی بهتر در افراد مؤنث، بهبود نسبی با حامله شدن و تغییرات علائم بیماری تحت تأثیر سیکل قاعدگی، سبب توجه به استروژن، به عنوان یک فاکتور درمانی بالقوه در مطالعات شده است. از آنجا که یافته های موجود در این زمینه همخوانی ندارد، در این مطالعه اثر استروژن بر کاهش علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا مورد بررسی قرار گرفت.

● **مواد و روش ها:** در یک کارآزمایی بالینی، دو گروه ۲۰ نفره از زنان مبتلا به اسکیزوفرنیای همسان ۴۵-۱۵ ساله را مورد مطالعه قرار دادیم. در گروه اول تیوتیکسن ۱۵ و استروژن ۰/۶۲۵ mg/d و در گروه دوم ۱۵mg/d تیوتیکسن به همراه پلاسبو تجویز نمودیم و علائم و تظاهرات بیماری را در شروع مطالعه انتهای هفته چهارم و انتهای هفته هشتم بوسیله PANSS مورد بررسی قرار دادیم. نتایج بوسیله آزمونهای آماری T و تحت نرم افزار SPSS10 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

● **یافته ها:** در حیطه های ارتباط ضعیف ($P = 0.04$) و تفکر کلیشه ای ($P = 0.04$) چهار هفته پس از شروع مداخله، و در حیطه خصومت هشت هفته پس از شروع مداخله ($P < 0.04$) تفاوت معنی داری بین گروه مداخله و گروه شاهد ملاحظه گردیده در سایر زمینه ها اختلاف معنی داری بدست نیامد.

● **نتیجه گیری:** احتمالاً استروژن می تواند به عنوان داروی کمکی همراه نورولپتیک ها در درمان برخی علائم و تظاهرات بیماران اسکیزوفرنیک بکار گرفته شود. ولی به کارگیری درازمدت آن اکیداً نیازمند مطالعات بیشتر و بررسی دقیق فایده- ضرر در هر بیمار خاص می باشد.

● **کلید واژه ها:** اسکیزوفرنیا، تیوتیکسن، استروژن

وصول مقاله: ۸۵/۳/۱۰

اصلاح نهایی: ۸۵/۳/۲۹

پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۲۰

*- نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات علوم رفتاری- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تلفن: ۰۳۱۱-۲۲۲۲۱۳۵

● مقدمه

افتاده می شوند (۲). این اختلال بیشتر با هذیان و توهم و رفتار آشفته مشخص می گردد، ولی در مجموع حوزه های مختلف زندگی فرد مثل عواطف و شناخت را هم مختل می سازد (۳). شواهدی از قبیل:

اسکیزوفرنیا یک بیماری مزمن ناتوان کننده است که بار سنگینی را بر جامعه تحمیل می نماید (۱) و در حدود ۷۵٪ مبتلایان به این بیماری از کار

سن شروع دیررس تر در زنان (۴) و (۵)، پیش آگهی بهتر در زنان (۱) و (۶)، بهبودی نسبی با حامله شدن فرد مبتلا، و تغییر علائم و تظاهرات بیماری تحت تأثیر مراحل مختلف سیکل قاعدگی (۷) و (۸)، می‌توانند نشان دهنده ارتباطی بین این اختلال و عوامل هورمونی زنانه، و منجمله استروژن باشند.

برخی از مطالعات قبلی کاهش نسبی سطح استروژن را در زنان مبتلا به اسکیزوفرنیا نشان می‌دهند (۹)، برخی دیگر از مطالعات بیانگر این است که زنان مبتلا به داروی ضد جنون کمتری نسبت به مردان هم‌وزن و هم سن خود نیاز دارند ولی پس از ۴۰ سالگی این نیاز معکوس می‌شود (۱۰). شواهد حاضر این سؤال را مطرح می‌سازد که آیا می‌توان از استروژن در درمان اسکیزوفرنیا کمک گرفت و در صورت مثبت بودن پاسخ این سؤال تأثیر استروژن تا چه میزان و محدوده ای می‌باشد؟ لذا در پژوهش حاضر تأثیر توأم نمودن استروژن با تیوتیکسن را در زنان مبتلا به اسکیزوفرنیا در مرحله حاد مورد بررسی قرار می‌دهیم. در صورت مثبت بودن پاسخ سؤال مطالعه می‌توان از بار سنگین این بیماری بر جامعه کاست.

● مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه مداخله ای از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور می‌باشد که در تابستان و بهار ۱۳۸۱ انجام گرفت. تعداد نمونه براساس مطالعه مقدماتی و محاسبه آماری ۲۰ نفر می‌باشد (براساس $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.1$ و شاخص‌های حاصل از مطالعه مقدماتی $S_1 = S_2 = \varepsilon, d = \varepsilon$). لذا در این تحقیق کنترل شده ۴۰ بیمار زن مبتلا به اسکیزوفرنیای مرحله حاد مراجعه کننده به مرکز پزشکی مدرس اصفهان را به طریق نمونه گیری آسان انتخاب نمودیم، سپس به روش پرتاب سکه آنها را به دو گروه ۲۰ نفری مداخله و شاهد تقسیم نمودیم. یک دستیار روانپزشکی نمونه ها را انتخاب می نمود، یک روانپزشک دارو تجویز می نمود، و

روانپزشک دیگری پرسشنامه‌ها را تکمیل می‌کرد. هر سه نفر از عملکردها و نتایج کار همدیگر بی اطلاع بودند. شرایط ورود به مطالعه عبارت بودند از: زن ۴۵-۱۵ ساله، ابتلا به اسکیزوفرنیای مرحله حاد براساس ملاکهای تشخیصی DSM-IV، و پذیرش ورود به مطالعه و امضاء رضایتنامه کتبی منطبق بر استاندارد اخلاقی هلسینکی. شرایط خروج از مطالعه به این قرار بود: سابقه سرطان سرویکس رحم، پستان یا تخمدان، وجود توده مشکوک در پستان، مصرف تیوتیکسن یا استروژن قبل از ورود به مطالعه. در هر دو گروه تیوتیکسن ۱۵mg/d (۱۱)(۱۲)(۱۳) و بی پریدین ۶mg/d (۱۴) و (۱۵) تجویز شده در گروه مورد مداخله روزانه ۰/۶۲۵mg/d استروژن کنژوگه (۱۶) و (۱۷) و در گروه شاهد پلاسبو نیز به رژیم درمانی افزوده گردید. طول مدت درمان ۸ هفته بود و وضعیت بیمار بوسیله پرسشنامه PANSS در ابتدای مطالعه و انتهای هفته های ۴ و ۸ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. PANSS یک پرسشنامه معروف جهت ارزیابی علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا و دارای ضریب پایایی ۸۵٪ است و از روایی کافی نیز برخوردار می‌باشد. (۱۸) و (۱۹)

نتایج بدست آمده تحت نرم افزار Measurment test SPSS10 و بوسیله آزمونهای Simple t-test (برای مقایسه علائم در دو گروه)، Repeated (برای مقایسه سیر علائم در دو گروه در سه مقطع زمانی)، paired T-test (به منظور مقایسه تغییر شدت علائم در هر گروه) و pearson correlation test (برای بررسی رابطه متغیرها با طول مدت بیماری، سن و نیز تحصیلات) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

● یافته‌ها

میانگین کلی سن افراد $35/18 \pm 2/1$ سال بود و از نظر خصوصیات دموگرافیک قبل از مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه آزمودنی و شاهد

آزمون نیز ارتباط معنی داری بین پاسخ به درمان و سطح تحصیلات ($P_{vo}=0/63$)، و نیز پاسخ به درمان و شغل فرد ($P_{vo}=0/04$) نشان نمی داد.

● بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ما به دنبال بررسی تأثیر افزودن استروژن به تیوتیکسن در مبتلایان به اسکیزوفرنیای مرحله حاد و مقایسه آن با گروه کنترل بودیم. قبل از مداخله تفاوت معنی داری بین نمره کلی علائم مثبت و نیز منفی در دو گروه مداخله و شاهد وجود نداشت و ۴ هفته پس از شروع مداخله هم این همسانی نمرات کلی علائم مثبت و نیز منفی در دو گروه همچنان باقی بود، ولی در حیطه های «رابطه ضعیف (poor rapport)» و «تفکر کلیشه ای (Streotyped thinking)» گروه مورد مداخله بوسیله استروژن تفاوت معنی داری به سمت بهبودی نشان داد. همچنین ۸ هفته پس از شروع مداخله در حیطه «خصومت (Hostility)» تفاوت معنی داری در گروهی که استروژن مصرف نمودند بوجود آمد، بنحوی که نمره خصومت بیش از ۳۰٪ در این گروه کاهش یافت. Kalkasni و همکارانش هم بهبود کلی علائم مثبت و منفی را پس از یک دوره یکماه مصرف استروژن و استرادیول ذکر کرده اند (۲۰) ولی وی از DSM-IV برای ارزیابی استفاده نمود در حالیکه ما از PANSS استفاده نمودیم که تفصیلی و دقیق تر است. Choi و همکارانش پیشنهاد کرده اند که احتمالاً استروژن بر علائم منفی اثر بیشتری خواهد داشت (۲۱). این پیشنهاد در مطالعه ما بنحوی مورد تأیید قرار گرفته است، بدین معنی که علائم «رابطه ضعیف» و «تفکر کلیشه ای» اولین علائمی بوده اند که چهار هفته پس از شروع مطالعه ما بهبودی نشان داده اند در حالیکه تنها علامت مثبت تغییر یافته پس از ۸ هفته «خصومت (Hostility)» بود. چند مطالعه نیز احتمال اثرات استروژن بر روی علائم مثبت را مطرح نموده

وجود نداشت ($P>0/05$). میانگین سابقه بیماری در دو گروه آزمودنی و شاهد به ترتیب $14/89 \pm 1/63$ و $13/32 \pm 1/78$ سال بود و آزمون Two Simple t-test تفاوت معنی داری را بین آنها نشان نمی داد. میانگین نمره کلی علائم مثبت و نیز منفی در دو گروه مداخله و شاهد پس از ۴ هفته تفاوت معنی داری نداشت ($P_{vo}=0/87$) برای علائم مثبت و $P_{vo}=0/88$ برای علائم منفی، همچنین در ۸ هفته بعد از درمان هم میانگین نمره کلی علائم مثبت تفاوت معنی داری با قبل نداشت ($P_{vo}=0/18$). از نظر سیر علائم مثبت و نیز منفی قبل از درمان، ۴ هفته و ۸ هفته پس از درمان آزمون ANOVA بین دو گروه مداخله و شاهد تفاوت معنی داری را نشان نمی داد. همچنین از نظر میانگین اختلاف نمره کلی علائم مثبت و نیز میانگین اختلاف نمره کلی علائم منفی در ۴ و ۸ هفته پس از درمان، بین دو گروه مداخله و شاهد تفاوت معنی داری موجود نبود ($P_{vo}=0/87$ و $P_{vo}=0/31$).

ولی در حیطه های «ارتباط ضعیف (poor rapport)» و «تفکر کلیشه ای (Streotyped thinking)» ۴ هفته پس از درمان بین دو گروه مداخله و شاهد تفاوت معنی داری مشاهده گردید ($P_{vo}=0/04$)، بدین معنی که نمره «ارتباط ضعیف» در گروه مداخله $1/09 \pm 1/9$ و در گروه شاهد $2/7 \pm 0/23$ و نمره «تفکر کلیشه ای» در گروه مداخله $2/15 \pm 0/24$ و در گروه شاهد $3 \pm 0/23$ بود. همچنین در حیطه «خصومت (Hostility)» ۸ هفته پس از درمان بهبود معنی داری در گروه مداخله ($1/4 \pm 0/13$) نسبت به گروه شاهد ($2/1 \pm 0/31$) ظاهر گردید ($P_{vo}=0/04$).

آزمون همبستگی Pearson قبل از مداخله، ۴ هفته پس از درمان و ۸ هفته پس از درمان همبستگی معنی داری بین نمره کلی علائم مثبت و سابقه بیماری نشان نداد ($P>0/5$). در مورد همبستگی با علائم منفی هم این یافته مشابه بود ($P>0/5$). این

اند ولی این مطالعات از نوع کارآزمایی بالینی نبوده اند (۱۴) و (۲۰) و (۲۲). نکته قابل توجه در پژوهش حاضر بررسی استروژن بر روی تک تک علائم بوسیله PANSS می باشد که در مطالعات قبلی کمتر مشهود بود. از نظر بیولوژیک تغییرات مشاهده شده در علائم بیمار را می توان به تأثیر استروژن در تعدیل عملکرد سیستم نوروترانسمیتری و نیز به ایجاد سیناپسهای جدید نسبت داد (۲۳). بعنوان یک یافته حاشیه ای این پژوهش می توان به ارتباط متغیر مورد مطالعه با سن اشاره نمود. در محدوده سنی مورد مطالعه (۴۵-۱۵) سال تفاوتی در پاسخ به مصرف استروژن مشاهده نمودیم در حالیکه در یک مطالعه قبلی پیشنهاد شده است که استروژن مکمل در اواخر دهه دوم و بعد از یائسگی مؤثرتر است (۲۴).

● منابع

محدودیت مطالعه حاضر ارزیابی در محدوده یک دوز اثر ثابت آنتی سایکوتیک و نیز استروژن در طول مطالعه بود که می تواند در مطالعات بعدی مورد ملاحظه قرار گیرد. از مجموع یافته های این مطالعه می توان چنین نتیجه گیری کرد که استروژن بعنوان تقویت کننده اثر آنتی سایکوتیک ها در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، بویژه در مواردیکه علائمی از قبیل «رابطه ضعیف» و «تفکر کلیشه ای» و «خصوصیت» بطور بارزی در بیمار مشاهده می شود و نیز در مواردی که درمانهای کم عارضه تر مؤثر واقع نشده اند می تواند بکارگیری شود. ادامه کار ما در آینده با استفاده از دوزهای مختلف بی خطر استروژن، و نیز با گسترش مطالعه روی سنین بالاتر از ۴۵ سال، می تواند نتایج مورد اعتمادتری را ببار آورد.

1. Buchanan R.W., Carpenter W.T., Schizophrenia: Introduction and overview, in: Sadock B.J., Sadock V.A., Kaplan Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. Williams & Wilkins, 7 th.ed., 2000: 1096-1099.
2. Kaplan H., Sadock B.J., Schizophrenia, in: Kaplan H., Sadock B. synopsis of psychiatry, Williams & Wilkins, USA, 1998: 456-491.
3. Carter J.R., cultural aspects of schizophrenia, in: kasarian S.S., cultural clinical psychology, oxford university press, England, 1998, 246-266.
4. Kaplan H., Sadock B., Schizophrenia, in: Kaplan H., Sadock B. Comprehensive textbook of psychiatry, 2000, 1115, 3074.
5. Annel H., Skrenen W., Association of estrogen level with neuropsychological performance in women with schizophrenia, Am.J. psychiatry, 2001; 158: 1134-1139.
6. Ahmadzadeh Gh., Karimzadeh T., Frequency of positive and negative symptoms of chronic schizophrenic patients, Research on Medical sciences Journal. Isfahan 2002; 7(1): 9-12.
7. Gisigoziadis S., Soman M.V., The role of estrogen in schizophrenia implication M.V., the role of estrogen, Can. J. psychiatry. 2002; 47: 437-442.
8. Cowell P.E., kistanovsky D. I, Gur R.C., Turetsky B.I., Gur R.E., Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations of schizophrenia, Am. J. psychiatry. 1996; 153: 799-805.
9. Dipaolo T., Boduel F., Bodust P.T., Influence of gonadosteroid on Human and monkey. Clin Neuropharmacology. 1989; 12: 60-66.
10. Seeman M.V., Interaction of sex, age, and neuroleptic dose, compr psychiatry. 1983; 24: 125-8.
11. Marder St. R., Schizophrenia, somatic treatment; in: Sadock B.J., Sadock V.A., Kaplan & Sadock's comprehensive testbook of psychiatry, Williams & Eilkins, 7 th.ed., 2000: 1199-1210.
12. Refler B.U., Wood N., Davis C.M., Freidel R.O., thiothixene plasma levels and cliical response in acute schizophrenia, J.Clin. psychiatry. 1981; 42(5): 207-211.
13. Yesavage J.A., Becker I., Werner P.D., etal. Serum level monitoring of thiothixene in schizophrenia, Am J. psychiatry. 1982; 139(2): 124-178.
14. Michael g., Richard m., Joh g., psychiatry, oxford publication. 2d. edition; 1999: 157-163.

15. Mitchell SF, Birley Jj. The use of word support by psychiatric patients in the community. B.J. psychiatry. 1988; 142: 9-15.
16. Korhonen S., Saaziharui S., Altom., Successful estradiol treatment of psychotic symptoms. Acta psychiat. J. scand. 1995; 92: 237-238.
17. Ahokas A., Maagatta A., Rimón R., Positive treatment effect of estradiol in postpartum psychosis; J clinic psychiatry. 2000; 61: 166-169.
18. Kay SR, Opler LA, Limdem maye, JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale of schizophrenics. Psychetry Res. 1988 Jan; 23(1): 99-110.
19. Peracta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. Psychiatry Res. 1994 Jul; 53(1): 31-40.
20. Kalkasns I., Reidel A., Decasfla AR., et al. Estrogen as Potential treatment for schizophrenia, schizophrenia. 2001; 48: 187-194.
21. Choi SH, Kang SB, changes in premenstrual symptoms, psychosom Med, 2001; 6: 822-829.
22. Limdamer LA, Iohr IB, Harris Mj. Leste DU, Gender Estrogen and schizophrenia, psychopharmacol Bull. 1997; 332: 221-228.
23. McEwen BS, Alves E. Estrogen action in the central nervous system. Endocrine review, 1999; 20: 279-307.
24. Bassette A., Addington D., Cook P., Dickson R., Goldberg J, Honer W. et al. Canadian clinical preventive guidelines for the treatment of schizophrenia. Can J psychiatry. 1998; 43(12): 1-20.