

## مقایسه اثرات درمانی ریسپریدون و هالوپریدول در درمان اختلال هذیانی

دکتر نادر بازوند: دستیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز آموزشی و درمانی رازی: نویسنده رابط

E-mail: a\_fakhari@yahoo.com

دکتر علی فخاری: استادیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مرکز آموزشی و درمانی رازی

دکتر کامران صداقت: مربی پژوهش در علوم رفتاری دانشگاه تبریز

دریافت: ۸۳/۱۱/۲۷ پذیرش: ۸۴/۴/۱۵

### چکیده

**زمینه و اهداف:** اختلال هذیانی یک اختلال روانی نادر با شیوع ۰/۰۳ درصد است و از آنجا که بیماران هذیانی نسبت به بیماری خود بیش ندارند روان درمانی این گروه با مشکلات عدیده همراه است. بنظر می رسد تجویز دارویی با کمترین عوارض جانبی در همکاری این گروه نقش عمده ای داشته باشد. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات درمانی ریسپریدون و هالوپریدول در درمان اختلال هذیانی می باشد.

**روش بررسی:** در این پژوهش تعداد ۳۵ بیمار (۲۲ مرد ۱۳ زن) که بر اساس معیارهای ویراست چهارم راهنمای تشخیصی و آماری اختلال روانی (DSM IV) و طبق تشخیص روانپزشک مبتلا به اختلال هذیانی بودند، انتخاب و بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند قبل از شروع درمان مقیاس ارزیابی کلی عملکرد (Global of Assessment Functioning Sale, GAF) بیماران اندازه گیری شد. سپس به یک گروه هالوپریدول با دوز درمانی (۲۰-۱۰ میلی گرم روزانه) و گروه دوم ریسپریدون با دوز (۶-۲ میلی گرم روزانه) داده شد.

**یافته ها:** جواب به درمان در گروه ریسپریدون (۹ نفر) ۸۹/۵٪ و در گروه هالوپریدول (۱۶ نفر) ۶۷/۵٪ بود ( $p=0/248$ ). GAF در بیمارانی که ریسپریدون گرفتند به ۵۵ و در بیمارانی که به هالوپریدول جواب دادند بطور متوسط به ۴۵ رسید که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0/03$ ).

**نتیجه گیری:** در مجموع به نظر می رسد که درمان با ریسپریدون در بیماران اختلال هذیانی، باعث جوابدهی بهتر به درمان، میزان GAF بالاتر در مقایسه با درمان این بیماران با هالوپریدول است. همچنین تحمل ریسپریدون برای بیماران راحتتر از هالوپریدول و عوارض محدود تری نسبت به آن دارد.

**کلید واژه ها:** اختلال هذیانی، ریسپریدون، هالوپریدول

### مقدمه

اختلال هذیانی یک اختلال روانی تعریف می گردد که در آن علائم مسلط هذیانها هستند. اختلال هذیانی سابقاً پارانویا یا اختلال پارانوئید نامیده می شد (۱).

ویژگی اصلی اختلال هذیانی وجود یک یا چند هذیان بدون کیفیت عجیب و غریب است که به مدت حداقل یک ماه دوام می یابد (ملاک A: اسکیزوفرنی: عبارت است از دو یا چند تا از علائم زیر که هریک بخش قابل ملاحظه ای از یک دوره یک ماهه ( اگر بطور موفقیت آمیز درمان شده باشد، کمتر) دوام داشته است. ۱- هذیان ۲- توهمات ۳- تکلم آشفته (خروج از خط مکرر یا بی ربطی) ۴- رفتار آشکار آشفته یا کاتاتونیک ۵- علائم منفی، یعنی کند شدن عاطفه، حرف نزدن، یا فقدان اراده. اگر هذیان ها از نوع غریب و غیر عادی و توهمات به صورت صدای مستمری که به رفتار و افکار بیمار اشاره می کنند باشد، فقط یک علامت از ملاک A برای تشخیص کافی است) فرد هیچ گاه ملاک A اسکیزوفرنی را نداشته است (ملاک B) و اگر توهمات شنوایی یا بینایی وجود داشته باشد بارز نیستند. صرف نظر از اثر مستقیم هذیانها،

کارکرد روانی - اجتماعی بطور قابل ملاحظه ای مختل نمی شود و رفتار بطور آشکار ناجور و عجیب و غریب نیست (ملاک C) (۲).

از آن جایی که بیماران هذیانی نسبت به بیماری خود بیش نداشته و خود را بیمار نمی دانند، لذا رواندرمانی این گروه همواره با مشکلات عدیده ای روبرو می باشد. تجویز داروی مناسب، با کمترین عوارض جانبی به نظر می رسد در همکاری این گروه نقش عمده ای داشته باشد. و اکثر پزشکان معتقدند که داروهای ضد جنون درمان انتخابی برای اختلال هذیانی می باشند (۱).

Munro و همکاران در سال ۱۹۹۵ با بررسی مقالات انجام شده در رابطه با اختلال هذیانی از سال ۱۹۶۱ به بعد نتیجه می گیرند که در بین مقالات موجود هیچ کدام به شکل استاندارد انجام نشده و نتایجی همه که بدست آمده با هم مطابقت نداشته، ولی بطور کلی اعلام می دارند که اختلال هذیانی اگر خوب درمان شود پیش آگهی خوب دارد (۳). در اختلال هذیانی کارکرد اجتماعی و روابط زناشویی فرد ممکن است تحت تاثیر قرار گرفته و بد گمانی و پر خاشگری بیمار در شرایطی رفتار های تهاجمی را در پی

اولیه (که میانگین هر دو گروه ۲۵ بود) و شدت علائم بالینی اولیه متناسب انتخاب شده و تشخیص بیماری توسط دو نفر روانپزشک با مصاحبه بالینی و بر اساس DSM-IV-TR برای بیماران گذاشته شد. GAF بیماران قبل از شروع درمان و بعد از اتمام دوره مطالعه توسط یک روانپزشک اندازه گیری و ثبت شد. روانپزشک درمانگر دیگر فقط درمان و تقسیم بیماران به دو گروه را بعهده داشت. دوز داروها بر اساس دوز پیشنهاد شده در کتاب shader (۷) برای ریسپریدون (۸-۲ میلی گرم روزانه) و حداکثر ۱۰ میلی گرم روزانه و میانگین برای هالوپریدول (۱۵-۶ میلی گرم روزانه) و حداکثر ۲۰ میلی گرم روزانه در نظر گرفته شد.

در مجموع بجز چند بیمار سرپایی بقیه بیماران از نوع داروی خود اطلاع نداشتند. برای تجویز دارو رضایتنامه کتبی از خانواده بیماران اخذ گردید. برای کلیه بیماران پرسشنامه ای شامل اطلاعات شناسانده، GAF بیماران قبل از درمان و پس از درمان، تشخیص بیمار، نوع هذیان، سن شروع بیماری، سابقه درمانهای قبلی، دوز داروهای مصرفی (ریسپریدون یا هالوپریدول)، تعداد ویزیت های انجام شده، حداقل زمان تجویز دارو برای شروع بهبود، علائم جواب به درمان و خلاصه شرح حال بیمار با تاکید بر هذیانهای وی، تکمیل گردید. این پرسشنامه شامل جداولی برای ارزیابی شدت بیماری در هفته های (اول، دوم، سوم و چهارم) و ارزیابی در دو گروه ریسپریدون و هالوپریدول با کد مربوطه بود. بطوری که شدت بیماری (بهبودی قابل توجه= ۲، عدم جواب به درمان= ۳ و بهبودی نسبی= ۱) کد گذاری شد. بیمارانی که دوره درمان را کامل نکردند یا بیماری همراه دیگری داشتند از مطالعه خارج شدند (در این مطالعه ۱۳ بیمار از مطالعه خارج شدند). بهبودی نسبی در این مطالعه افزایش GAF به اندازه ۲۰ یا بیشتر از آن (تقریباً  $GAF \geq 45$ ) در نظر گرفته شده است و بهبودی قابل توجه زمانی بود که  $GAF \geq 65$  باشد و عدم بهبودی زمانی بود که GAF افزایش معنی داری نداشته باشد. با کمک نرم افزار آماری Spss نسخه ۱۲ ارزیابی شد. برای مقایسه میانگین GAF در دو گروه از آزمون T-Test و برای مقایسه جواب دهی به درمان در دو گروه از آزمون دقیق فیشر استفاده شده است.

## یافته ها

این پژوهش با هدف بررسی اثرات درمانی ریسپریدون در درمان اختلال هذیانی و همچنین مقایسه اثرات درمانی آن با اثرات درمانی هالوپریدول انجام شد. یافته های بدست آمده نشان داد که از ۱۹ بیماری که تحت درمان با ریسپریدون قرار گرفتند ۲ نفر (۱۰/۵٪) به درمان پاسخ ندادند. از طرف دیگر از گروهی که هالوپریدول می گرفتند (۱۶ نفر) تعداد ۵ نفر (۳۰/۵٪) به درمان پاسخ ندادند. بنابراین جواب به درمان در گروه ریسپریدون ۸۹/۵٪ و در گروه هالوپریدول ۶۸/۵٪ بود که اختلاف معنی داری از نظر آماری ندارد ( $p=0/248$ ).

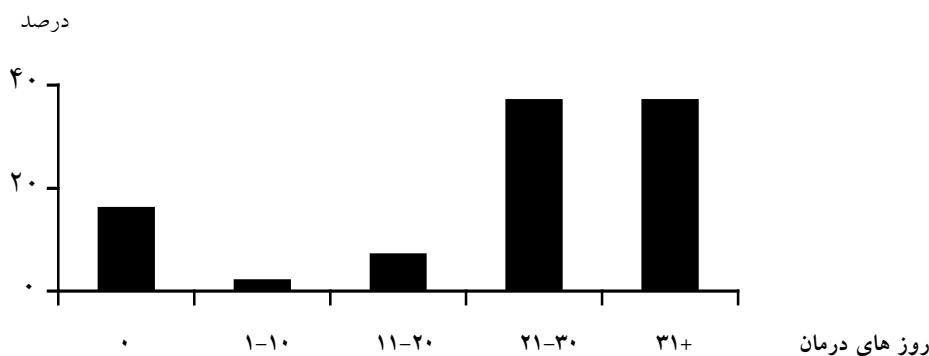
داشته باشد. در هر صورت بیمار وجود اختلال را نپذیرفته و خود را کاملاً سالم می پندارد. از هذیانهای شایع در اختلال هذیانی می توان هذیان گزند و آسیب، هذیان حسادت، و خود بیمار انگاری را نام برد (۴).

در بررسی های انجام شده توسط Evans و همکاران در ۱۹۹۶ درباره اختلال هذیانی به تفاوت های بالینی اختلال هذیانی و اسکیزوفرنی اشاره کرده اند (۴). Stephens و همکاران در سال ۲۰۰۰ با یک مطالعه گذشته نگر بر روی ۶۰ بیمار اختلال هذیانی در طی نزدیک به ۳۰ سال پی گیری نزدیک به ۲۷٪ بهبودی، ۵۲٪ دارای علائم و ۳ نفر خودکشی در یکسال پس از ترخیص از بیماران را بدست آوردند. پیگیری درمانی در افراد فوق رابطه نزدیکی با وضعیت هنگام ترخیص - داشتن بیش به بیماری - متاهل بودن - شروع حاد و وجود فاکتورهای مستعدکننده داشته و بیمارانی که جهت پی گیری مراجعه نکردند اکثراً افرادی منزوی و بدون ارتباطات اجتماعی بودند (۵).

Devane و همکاران در سال ۲۰۰۳ اثرات ریسپریدون را در درمان بیماران هذیانی مسن بررسی کرده و به این نتیجه رسیدند که ریسپریدون با دوز پایین، با عوارض دارویی کمتر، اثر بخشی خوبی در درمان این بیماران دارد (۶). دکتر صادقی در سال ۸۰ پژوهشی بر روی ۵۱ بیمار مبتلا به اختلال هذیانی انجام داد و این پژوهش هذیانها را بر اساس شیوع - جنسیت، میانگین سنی سطح اقتصادی اجتماعی و ... بررسی کرده که تفاوت چندانی با سایر بررسیهای انجام شده نداشته است (۴). این مطالعه برای بررسی تاثیر ریسپریدون در درمان اختلال هذیانی و مقایسه اثرات درمانی آن با هالوپریدول انجام گرفته است. هالوپریدول از دسته داروهای ضد جنون تیپیک است که اثر آن از طریق بلوک گیرنده های  $D_2$  (دوپامینی) بوده و احتمالاً پر مصرف ترین داروی ضد جنون در تمام دنیا می باشد (۱). ریسپریدون یک آنتاگونیست گیرنده سروتونینی ( $5-HT_2A$ )، دو پامین ( $D_2$ )،  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  آدرنژیک و هیستامین ( $H_1$ ) است. هر چند مثل هالوپریدول یک آنتاگونیست قوی گیرنده های  $D_2$  است، بسیار کمتر از آن در انسان علائم خارج هرمی ایجاد می کند (۱).

## مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی است. با توجه به شیوع بیماری که نسبتاً پایین است (۲۵/۰ تا ۳/۰ درصد)، با خطای آزمون ۵ درصد و توان آزمون ۸۰٪ و ضریب اثر ۰/۸ حداقل حجم نمونه برای هر گروه ۱۵ نفر در نظر گرفته شد. از بیماران بستری و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان رازی - سینا و اسد آبادی تبریز ۳۵ بیمار مبتلا به اختلال هذیانی انتخاب گردید. ملاک انتخاب این بود که بیماران در طی ۶ ماه گذشته داروی ضد جنون نگرفته باشند. افراد تحت مطالعه بصورت تصادفی به دو گروه ۱۶ نفر (تحت درمان با هالوپریدول) و ۱۹ نفر (تحت درمان با ریسپریدون) تقسیم شدند. بیماران از نظر سن و جنس و GAF



نمودار ۱: شروع بهبود علائم در هر دو گروه

جدول: میزان پاسخ دهی به درمان در هر دو گروه برحسب میزان دوز دارو و مدت زمان استفاده از دارو

| مدت زمان استفاده از دارو<br>( بر حسب روز ) | میزان پاسخ دهی به<br>هالوپریدول (درصد) | میزان پاسخ دهی به<br>ریسپریدون (درصد) | هالوپریدول<br>دوز متوسط روزانه (میلیگرم در روز) | ریسپریدون<br>دوز متوسط روزانه (میلیگرم در روز) |
|--------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ۱ تا ۱۰                                    | ۳۰                                     | ۱۶                                    | ۱۶                                              | ۳                                              |
| ۱۱ تا ۲۰                                   | ۶                                      | ۱۱                                    | ۱۹                                              | ۴/۵                                            |
| ۲۱ تا ۳۰                                   | ۲۵                                     | ۶۳                                    | ۱۴                                              | ۵                                              |
| ۳۱ تا ۴۰                                   | ۳۸                                     | ۱۱                                    | ۱۴                                              | ۵/۸                                            |

بیماران سابقه درمانهای قبلی از جمله مصرف هالوپریدول، تریفلوپرازین، فلوفنازین و ریسپریدون را در سالهای قبل ذکر می کردند.

### بحث

مطالعاتی که قبلاً انجام شده عمدتاً به شکل گذشته نگر و بررسی پرونده بیماران یا اینکه گزارش موردی بوده و نظر می رسد مطالعات استاندارد و کنترل شده ای که اثرات درمانی ریسپریدون و هالوپریدول را در درمان اختلال هذیانی بررسی کرده باشد نایاب است. ولی بر اساس مطالعات انجام شده قبلی که عمدتاً یک نوع هذیان را تحت بررسی قرار داده اند نتایج درمانی متفاوتی بدست آمده است. یکی از داروهای درمانی در اختلال هذیانی داروی پیموزاید می باشد که تعداد زیادی از مطالعات روی آن متمرکز شده است. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۸ Herman Silva در رابطه با بررسی اثرات درمانی پیموزاید روی سایکوپاتولوژی اختلال هذیانی انجام شد نتیجه گرفت که پس از ۶ هفته درمان با پیموزاید (۲-۱۲mg/day) هیچ تغییری در GAF بیماران پیدا نشد (۸). در صورتی که مطالعه ای که ما انجام دادیم در حدود ۹۰٪ بیماران پس از ۶ هفته درمان با ریسپریدون به درجات مختلف افزایش در میزان GAF داشته و بطور متوسط GAF پس از درمان با ریسپریدون به ۵۵ رسید که نتیجه قابل قبولی بوده و این GAF واضحاً بالاتر از GAF بیمارانی بود که هالوپریدول گرفتند (GAF = ۴۵). همچنین جواب به درمان در گروه ریسپریدون حدود ۹۰٪ و در گروه هالوپریدول حدود ۶۸٪ بود هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است (p=۰/۲۴۸) ولی معنی دار

از بین ۸۹/۵٪ افرادی که به درمان با ریسپریدون پاسخ دادند، شروع به بهبود علائم در ۱۶٪ بیماران در ۱۰ روز اول درمان، ۱۱٪ در فاصله روز یازدهم تا بیستم، بیشترین درصد پاسخ درمانی (نزدیک ۶۳٪) بین هفته سوم و چهارم بوده و ۱۱٪ نیز از هفته چهارم به بعد بود. در گروهی که هالوپریدول می گرفتند در ۱۰ روز اول ۳۰٪، در ده روز دوم ۶٪، در فاصله بین هفته سوم تا چهارم ۲۵٪ و پس از هفته چهارم نیز ۳۸٪ بیماران علائمشان رو به بهبودی رفته و در هر دو گروه بطور کلی بهترین پاسخ درمانی از هفته سوم به بعد می باشد (حدود ۶۳٪ بیماران) (نمودار ۱).

بهترین نتایج درمانی با ریسپریدون در دوز بین (۶-۲/۵ میلی گرم روزانه) و بهترین پاسخ درمانی با هالوپریدول بین (۲۰-۱۰ میلی گرم روزانه) بدست آمد (جدول). در ضمن با افزایش دوز ریسپریدون از ۶ میلی گرم به بالا جواب به درمان تغییری نکرده ولی با افزایش دوز هالوپریدول از ۲۰ میلی گرم به بالا اثرات درمانی با بروز عوارض دارویی و عدم تحمل بیماران کاهش پیدا کرده است. در نهایت مقیاس GAF که مقیاس درمانی ما در این بررسی بود در درمان با ریسپریدون بهبود بهتری پیدا کرد. GAF در بیمارانی که ریسپریدون گرفتند به ۵۵ و در بیمارانی که به هالوپریدول جواب دادند بطور متوسط به ۴۵ رسید که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (P=۰/۰۳).

در کل میزان پاسخ دهی به درمان در هر دو گروه به ترتیب زیر بود: ۶۱٪ بهبود نسبی، ۹٪ بهبود قابل توجه و ۳۰٪ بیماران به درمان جواب ندادند که از بین این افراد ۲ نفر هذیان حسادت، ۴ نفر هذیان گزند و آسیب و یک نفر هذیان جسمانی داشتند. از نظر وجود درمانهای قبلی نیز ۶۵٪ بیماران درمانهای قبلی نگرفته و ۳۵٪

نبودن این تفاوت بیشتر به دلیل کم بودن تعداد نمونه مورد مطالعه می باشد.

در مطالعه Jorgensen در سال ۱۹۹۵، GAF بیماران پس از درمان حدود ۴۷ بود (۹)، که این میزان GAF پایین تر از GAF بیماران پس از درمان با ریسپریدون در مطالعه ما می باشد. Kathleen و همکاران در سال ۲۰۰۰ اثرات درمانی پیموزاید را در اختلال هذیانی بررسی کردند و در نهایت با توجه به عوارض قلبی و حرکتی که در بیماران بواسطه درمان با پیموزاید بوجود آمد ریسپریدون را بعنوان خط اول درمان در اختلال هذیانی پیشنهاد نمود (۱۰). در مطالعه ما ریسپریدون با دوز پایین (۲-۶ mg) بهترین پاسخ درمانی را در این گروه (بیماران اختلال هذیانی) نشان داد که در این دوز عوارض دارویی کم و قابل اغماض بوده، در صورتی که گروهی که هالوپریدول را با دوز درمانی (۲۰-۱۰ mg) دریافت کردند دچار عوارض دارویی شده و در ضمن با همین دوز نسبتاً بالا، میزان بهبودی پایین تری از ریسپریدون نشان دادند. این شبیه نتایجی است که Muser و همکاران در سال ۱۹۹۵ در کانادا بدست آورده و نتیجه گرفتند که ریسپریدون در کاهش علائم مثبت و منفی و کاهش بروز عوارض خارج هرمی بر دارونما و هالوپریدول ارجحیت دارد (۱۱). در سال ۹۸ Kiraly پاسخ درمانی به ریسپریدون را در بیماران هذیانی و اسکیزوفرنی بررسی و نتیجه گرفت که همکاری در درمان (Compliance) هر دو گروه مناسب

بوده و نکته جالب اینکه بیماران هذیانی در دوزهای پایین به ریسپریدون پاسخ درمانی نشان داده و در این دوز عوارض دارویی چشمگیری وجود نداشت (۱۲). کتاب سایکو فارماکولوژی shader نیز دوز درمانی مناسب هالوپریدول را در درمان بیماران سایکوتیک ۶-۱۵ میلی گرم در روز و دوز درمانی مناسب ریسپریدون را در این بیماران ۲-۸ میلی گرم در روز ذکر کرده است (۷). که این نیز با نتایج بدست آمده از مطالعه ما هماهنگی دارد. یکی از دلایل شکست درمانی در بیماران هذیانی عدم رعایت دستورات دارویی توسط بیماران است چرا که گمان می کنند بدین طریق به آنان آسیب می رسد. بنابراین ممکن است تجویز داروهای کم عارضه نظیر آنتاگونیست های سرتونین - دوپامین (مثل ریسپریدون) همکاری درمانی را در این بیماران بالا ببرد. همچنان که Doukins و همکاران، استراتژی درمانی در اولین حمله سایکوتیک را در بیماران مورد ارزیابی قرار داده و نتیجه گرفتند که سیر و عاقبت اولین حمله سایکوتیک ارتباط وسیعی با درمان اولیه و ذهنیتی که بیماران نسبت به دارو و درمان پیدا کرده اند، دارد (۱۳). در مطالعه ای که ما انجام دادیم به این نتیجه رسیدیم که همکاری درمانی بیماران در درمان با ریسپریدون بهتر از درمان با هالوپریدول می باشد و همچنین جوابدهی به درمان با ریسپریدون نیز در دوز پایین شروع می شود.

## References

1. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences / clinical psychiatry*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; P: 511-520.
2. نیکخو م. ر. آوادیس یانس ه. نقش بندی س. میر هاشمی م. غفرانی م. انجمن روانپزشکی آمریکا DSM-IV راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی، تهران، انتشارات سخن، ۱۹۹۴؛ ص: ۵۱۶
3. Munro A, Mok H, An overview of treatment in paranoia / delusional disorders. *Canadian journal of psychiatry* 1995; **40**(10): 616-622.
4. صادقی م، علیوردی پ. اختلال هذیانی در بیماران سرپایی و بستری بیمارستان روز به تهران. مجله اندیشه و رفتار، ۱۳۸۰، شماره ۳، صفحه ۱۰-۴.
5. Stephens JH, Richard PI, McHugh RR. Long term follow up of patients with a diagnosis of paranoid state and hospitalized. *The journal of nervous and mental disease*, 2000; **188** (4): 202- 208.
6. Devane, Lindsay, Mintzer, Jacob. Risperidone in the management of psychiatric and neurodegenerative disease in the elderly. *An update psychopharmacology Bulletin*, 2003; **188** (4): 116-132.
7. Richard I. Shader Manual of Psychiatric therapeutics 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003; P: 299.
8. Silva H, Jerez S, Ramirez A, Renteria P, Aravena N, Salazar D, Labarca R. Effect of pimozide on the psychopathology of delusional disorder. *progress in neuro - psychopharmacology and biological psychiatry*, 1998; **22** (2): 331-340.
9. Jorgensen P. Comparative out come of first - admission patients with delusional beliefs. *European Psychiatry*, 1995; **10** (6): 276-281.
10. Elmer KB, George R, Peterson K. Therapeutic update: use of risperidone for the treatment of mono symptomatic hypochondriacal psychosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2000; **43**(4): 683-686.
11. Musser W.S, Kirre I.L. Critique of the Canadian multi center placebo controlled study of risperidone and haloperidol. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1995; **15**(3): 226-228.
12. Kiraly SJ, Gibson, RE, Anlill RJ, Holiday SG. Risperidone: Treatment response in adult and geriatric patients. *International Journal of psychiatry in medicine*, 1998; **28** (2): 255-263.
13. Douki S, Taktak MJ, Benzineb S, Cheour M. Therapeutic strategies in the first psychotic episode. *L Encephale*, 1999; **25**(3): 44-51.