

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
گروه روانپزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه تخصصی روانپزشکی

عنوان پایان نامه

بررسی تأثیر ان استیل سیستئین به عنوان درمان کمکی در بهبود علایم منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مداوم: یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو بی خبر با کنترل دارونما

نگارنده

فرود آدینه وند

استاد راهنما

دکتر محمدرضا خدایی اردکانی

استاد مشاور

دکتر آرش میراب زاده

اردیبهشت-۱۳۹۳

شماره ثبت: ۹۰۰-۱۶۵



دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
نایب‌رئیس هیات داوران

دکتر فرود آدینه‌وند

دانشجوی رشته روانپزشکی مقطع دستیاری به شماره دانشجویی ۸۹۱۹۰۰۰۰۹ از پایان نامه خود تحت عنوان: "بررسی تأثیر ان استیل سیستین به عنوان درمان کمکی در بهبود علائم منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مداوم: یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو بی خبر با کنترل دارونما" در تاریخ ۹۳/۰۲/۲۹ در حضور هیات داوران دفاع نموده و بر اساس مصوبات شورای تحصیلات تکمیلی نمره (۲۰) ثبت شد (با امتیاز عالی) به ایشان تعلق گرفت.

هیات داوران

استاد راهنما: دکتر محمد رضا خدایی

استاد مشاور: دکتر آرش میراب زاده

اساتید داور: دکتر علی فرهودیان

دکتر گیتا صدیقی

مدیر گروه: دکتر فرید فدایی

کارشناس تحصیلات تکمیلی: معصومه چای دولی



تعهد نامه چاپ مطالب و مقالات مستخرج از پایان نامه / رساله دانشجویی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

با عنایت به اینکه هر گونه مقاله استخراج شده از پایان نامه یا رساله و/ یا چاپ و انتشار بخشی یا تمام مطالب آن مبین قسمتی از فعالیت‌های علمی- پژوهشی دانشگاه می باشد، بنابراین اینجانب دکتر فرود آدینه وند دانش آموخته رشته روانپزشکی متعهد می شوم که موارد ذیل را کاملاً رعایت نمایم:

۱. در صورت اقدام به چاپ هر مقاله ای از مطالب پایان نامه/رساله، خود را بعنوان دانش آموخته دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی و مقاله را برگرفته از پایان نامه دانشجویی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی معرفی نموده و از درج نام و آدرس دیگر خودداری کنم.

۲. در صورت اقدام به چاپ بخشی از /یا تمام پایان نامه یا رساله خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به اطلاع "انتشارات" و "دفتر تحصیلات تکمیلی" دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی برسانم.

۳. در صورت اقدام به چاپ هر گونه متن علمی اعم از مقاله، کتاب، پمفلت و ... مستخرج از تمام یا بخشی از پایان نامه/ رساله خود، حتماً اسامی کلیه افرادی را که در انجام آن به صورت راهنما، مشاور، مشاور آمار و افتخاری بطور رسمی همکاری داشته اند، ذکر می کنم.

۴. در صورت اقدام به چاپ پایان نامه یا رساله در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را درج نمایم:

"کتاب حاضر حاصل پایان نامه/رساله دستیاری فرود آدینه وند رشته روانپزشکی می باشد که در سال ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی به راهنمایی دکتر محمد رضا خدایی و مشاوره دکتر آرش میراب زاده انجام و در سال ۱۳۹۲ از آن دفاع شده است."

۵. به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به انتشارات دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی اهداء نمایم. (دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد).

۶. در صورت عدم رعایت بند ۵، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تادیه می کنم.

۷. قبول می کنم که در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، یا عدم رعایت هر یک از مواد این تعهدنامه دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی می تواند مورد را از طریق دفتر حقوقی دانشگاه مطالبه و پیگیری قانونی نماید.

اینجانب فرود آدینه وند دانشجوی رشته روانپزشکی مقطع کارشناسی ارشد کلیه مفاد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را بدون قید و شرط قبول می نمایم، و به انجام آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی
امضاء و تاریخ

فرود آدینه وند

تقدیم به

تمامی بیماران و خانواده های محترمشان
و همچنین پرستاران و پرسنل محترم بیمارستان روانپزشکی رازی

**با سپاس از محضر اساتید فرهیخته راهنما و مشاور که در
این راه یاریگرم بودند.**

چکیده

اهداف: با وجود اینکه علائم منفی اسکیزوفرنی بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به آن سنگینی می‌کند، هنوز هیچ درمان کاملاً اثربخشی برای این قبیل علائم ابداع نشده است. اخیراً به اثبات رسیده که ناهنجاری‌های موجود در مسیرهای استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی دخیل هستند و توجه به عوامل آنتی‌اکسیدان برای مورد هدف قرار دادن علائم اسکیزوفرنی، رو به افزایش است. این استیل‌سیستئین یک آنتی‌اکسیدان قوی با ویژگی‌های محافظت از نورو است. هدف از این مطالعه، ارزیابی تأثیرات احتمالی این استیل‌سیستئین به صورت کمکی با ریسپریدون برای درمان علائم منفی اسکیزوفرنی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تصادفی، دو سو بی‌خبر، کنترل شده با دارونما، ۴۲ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مداوم که در خرده مقیاس منفی از PANSS دارای نمره ۲۰ یا بالاتر بودند، در مرحله فعال بیماری‌شان (نمره کلی PANSS حداقل ۶۰ باشد) وارد مطالعه شدند. شرکت‌کنندگان برای دریافت این استیل‌سیستئین (۲ گرم در روز) به اضافه ریسپریدون (۶ میلی‌گرم در روز) یا دارونما به اضافه ریسپریدون (۶ میلی‌گرم در روز) برای مدت ۸ هفته به طور مساوی تصادفی‌سازی شدند. شرکت‌کنندگان هر ۲ هفته یک‌بار با استفاده از PANSS درجه‌بندی شدند و کاهش خرده مقیاس منفی از PANSS به عنوان پیامد اولیه ما در نظر گرفته شد.

نتایج: در نقطه پایانی این مطالعه، بیماران درمان شده با این استیل‌سیستئین نسبت به گروه دارونما به طور معنی‌داری در مقیاس کلی سندرم مثبت و منفی ($P=0/006$) و خرده مقیاس منفی (P کمتر از $0/001$) بهبود بیشتری را نشان دادند، اما این تفاوت برای خرده مقیاس‌های مثبت و آسیب‌شناسی روانی عمومی، معنی‌دار نبود. هیچ تفاوت معنی‌داری در فراوانی عوارض جانبی بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که افزودن این استیل‌سیستئین به درمان بیماران، یک استراتژی کمکی ایمن و اثربخش برای کاهش علائم منفی اسکیزوفرنی است.

لغات کلیدی: آنتی‌اکسیدان، گلوتامات، این استیل‌سیستئین، علائم منفی، اسکیزوفرنی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	۱. فصل اول: کلیات تحقیق
۲	۱-۱- مقدمه
۳	۱-۲- بیان مسأله
۵	۱-۳- اهمیت و ضرورت
۶	۱-۴- اهداف پژوهش
۷	۱-۵- سؤال‌ها و فرضیه‌ها
۸	۲. فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه تحقیق
۹	۲-۱- اسکیزوفرنی
۱۰	۲-۲- همه گیر شناسی
۱۱	۲-۳- سبب شناسی
۱۱	۲-۳-۱- عوامل زیست شناختی
۱۳	۲-۳-۲- فرضیات عصبی، ایمنی و ویروس شناسی
۱۵	۲-۳-۳- فرضیات ژنتیک
۱۵	۲-۳-۴- فرضیات مربوط به عوارض بارداری و تولد
۱۶	۲-۳-۵- مدارهای عصبی
۱۷	۲-۳-۶- فرضیات مهم زیست شیمیایی
۲۱	۲-۳-۷- عوامل روانی اجتماعی
۲۳	۲-۴- تظاهرات بالینی
۲۸	۲-۵- سیر و پیش آگهی
۲۹	۲-۶- درمان
۳۱	۲-۷- درمانهای دارویی علائم منفی
۳۳	۲-۸- پیشینه تحقیق
۳۵	۳. فصل سوم: روش شناسی تحقیق
۳۶	۳-۱- نوع مطالعه
۳۶	۳-۲- جامعه و نمونه آماری
۳۶	۳-۳- معیارهای ورود به مطالعه

۳۷	۴-۳- معیارهای خروج از مطالعه
۳۷	۵-۳- روش های آماری و حجم نمونه
۳۸	۶-۳- مکان و زمان تحقیق
۳۸	۷-۳- متغیرها
۳۹	۸-۳- روش جمع آوری داده ها
۴۱	۹-۳- روش اجرا
۴۱	۱۰-۳- ملاحظات اخلاقی

فصل چهارم: توصیف و تحلیل داده‌ها

۴۳	۱-۴- ویژگی های داده های پایه
۴۴	۲-۴- پیامدها
۴۶	۱-۲-۴- مقیاس سندرم مثبت و منفی (PANSS)
۴۸	۲-۲-۴- مقیاس درجه بندی افسردگی همیلتون
۴۸	۳-۲-۴- عوارض جانبی
۴۹	۴-۲-۴- مقیاس درجه بندی علائم اکستراپیرامیدال

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری و پیشنهادات

۵۲	۱-۵- بحث
۵۳	۲-۵- نتیجه‌گیری
۵۵	۳-۵- محدودیت ها و پیشنهادهای پژوهش

فهرست منابع

۵۶

جدول ها و شکل ها

- ۴۵ جدول ۱-۴- خصوصیات خط پایه شرکت کنندگان
- ۵۰ جدول ۲-۴- میانگین (SD) نمرات دو گروه براساس معیارهای مختلف مطالعه
- ۵۱ جدول ۳-۴- فراوانی عوارض جانبی در دو گروه مطالعه
- ۴۴ شکل ۱-۴- نمودار جریان مطالعه
- ۴۷ شکل ۲-۴- نمرات خرده مقیاس منفی PANSS

پیوست ها

- ۶۱ پیوست ۱- جدول متغیرها
- ۶۲ پیوست ۲- رضایت نامه آگاهانه
- ۶۳ پیوست ۳- مقیاس سندرم مثبت و منفی
- ۶۴ پیوست ۴- مقیاس درجه بندی علائم اکستراپیرامیدال
- ۶۵ پیوست ۵- مقیاس همیلتون
- ۶۶ پیوست ۶- اطلاعات کلی و جمعیت شناسی بیماران
- ۶۷ پیوست ۷- چک لیست عوارض جانبی

فصل اول

بیان مساله - اهمیت و ضرورت

۱-۱- مقدمه

اسکیزوفرنی یکی از مهمترین بیماریهای روانپزشکی بوده که سبب افت تحصیلی، ناتوانی شغلی، تخریب شخصیت، اختلال در روابط بین فردی، خانوادگی و اجتماعی مبتلایان می‌گردد (۵۲). بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی حدود ۵۰٪ از کل تختهای بیمارستان‌های روانی را اشغال می‌کنند و ۱۶٪ از کل بیماران روانپزشکی را که به شکلی تحت درمان قرار دارند، تشکیل می‌دهند (۵۳). زیان اقتصادی ناشی از اسکیزوفرنی از مجموع خسارات حاصل از سرطان‌ها بیشتر است. بیماری اسکیزوفرنی از اوایل دوران زندگی شروع می‌شود، اثرات شدید و دیرپایی ایجاد می‌کند که بر جنبه‌های مختلف زندگی تأثیرات مخربی دارد به طوری که ۷۵٪ از افراد با اسکیزوفرنی شدید، از کار افتاده و بیکار هستند. این عدم مشارکت شغلی و اجتماعی، زیان قابل توجهی را متوجه جامعه می‌کند. بنابراین اگر در جهت درمان بهتر و سریعتر و پیشگیری از عود مجدد بیماری گامی برداشته شود، علاوه بر بهبود پیش‌آگهی، از نظر اقتصادی و اجتماعی هم مقرون به صرفه است (۵۳).

عوامل بیوشیمیایی مختلفی را در ایجاد اسکیزوفرنی دخیل دانسته‌اند از جمله نورو ترانس‌میت‌های دوپامین، سروتونین، نوراپی نفرین، گلوتامات، گابا، استیل کولین و نیکوتین (۵۲). داروهای آنتی سایکوتیک تظاهر علائم روان‌پریشی و میزان عود را کاهش می‌دهند. وجه مشترک این داروها این است که همه آنها آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی پس سیناپسی در مغز هستند که به دو دسته تقسیم می‌شوند: ۱) آنتاگونیستهای گیرنده های دوپامین (DRAS): این دسته از داروها عوارض جانبی آزار دهنده و گاه جدی از جمله ناآرامی، علائم شبیه پارکینسون، عوارض اکستراپیرامیدال، ترمور و دیس کینزی دیررس دارند.

۲) آنتاگونیستهای سروتونین و دوپامین (SDRS) از جمله ریسپریدون و الانزاپین که عوارض خارج هرمی ناچیزی تولید می‌کنند و در درمان علائم منفی مختصری موثرند (۵۳). اما همچنان علایم منفی اسکیزوفرنیا معضل مهمی است که در ناتوانی و ازکارافتادگی بیماران دچار اسکیزوفرنیا نقش مهمی بازی

میکند. پاسخ ضعیف بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به داروهای آنتی سایکوتیک، باعث ایجاد انگیزه ای در محققان در جهت یافتن درمان‌های کمکی آنتی سایکوتیک‌ها شد.

۱-۲ - بیان مساله

علائم منفی اسکیزوفرنی با کاهش در هیجانات طبیعی و عملکردهای اجتماعی شناسایی می‌شوند (۱). این علائم که به شدت با ناتوانی طولانی مدت ارتباط دارند با گذر زمان رو به وخامت می‌روند و کیفیت زندگی بیمار را به طور منفی تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲). علائم منفی، نسبت به علائم مثبت در برابر درمان مقاوم‌تر هستند و داروهای ضد روان‌پریشی فعلی قادر به از بین بردن علائم منفی اسکیزوفرنی نمی‌باشند (۳). از آنجا که هنوز هیچ درمان کاملاً اثربخشی برای این علائم ابداع نشده است، بسیاری از محققان در تلاشند تا عوامل درمانی نوینی را بر اساس نقایص زیربنایی اسکیزوفرنی بیابند. خطوطی از شواهد نشان می‌دهند که استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی اختلالات عصبی روانی مختلف، نقش کلیدی بازی می‌کند و مسیرهای استرس اکسیداتیو اخیراً توجه بیشتری را به خود جلب کرده‌اند که نویدبخش اهداف نوینی برای درمان این اختلالات است (۴،۵). اگر چه عوامل آنتی‌اکسیدان متعددی با پروفایل‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک متفاوت در دسترس هستند، اما کارآزمایی‌های بالینی نسبتاً کمی برای ارزیابی تأثیرات مفید احتمالی این عوامل بر اختلالاتی از قبیل اسکیزوفرنی که بر اعمال سیستم عصبی مرکزی و قشری فوقانی تر تأثیر می‌گذارند، طراحی شده‌اند.

گلوکوتایون، اصلی‌ترین آنتی‌اکسیدان درون‌زا است که توسط سلول‌ها تولید می‌شود و مستقیماً رادیکال‌های آزاد را خنثی می‌سازد (۷). ناکارآمدی‌های سیستم گلوکوتایون در بسیاری از اختلالات عصبی روانی از جمله اسکیزوفرنی به اثبات رسیده‌اند (۸،۹). سطوح گلوکوتایون در نمونه‌های خون، مایع مغزی نخاعی و نمونه‌های کالبدشکافی مغز در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی، کاهش یافته هستند (۱۰-۱۳). تحقیقات اثبات کرده‌اند که کاهش گلوکوتایون از طریق افزایش استرس اکسیداتیو و مسمومیت نوروپاتی متعاقب آن، موجب

تشدید علائم اسکیزوفرنی می‌شود (۱۵،۱۴). کمبود گلوتاتیون باعث اختلالات شکل‌پذیری سیناپسی و کم‌کاری گیرنده‌ی این‌متیل‌دی‌آسپاراتات در موش‌ها می‌شود (۱۷). اثبات ناکارآمدی‌های زیربنایی گیرنده‌های گلوتاماتی و انتقال عصبی گلوتاماترژیک در اسکیزوفرنی، باعث گردیده که رابطه بین گلوتاتیون و سیستم‌های گلوتاماتی مورد توجه خاصی قرار گیرد (۱۸).

این‌استیل‌سیستئین یک مشتق استیله شده از اسید آمینه ال‌سیستئین (پیش‌ماده^۱ گلوتاتیون) است که از ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی برخوردار است و بر سیستم‌های دوپامینرژیک و گلوتاماترژیک، تأثیرات تعدیلی دارد (۱۹). با وجود اینکه گلوتاتیون خوراکی به سرعت توسط کبد و روده‌ها متابولیزه می‌شود و قابلیت نفوذ ضعیفی به سد خونی-مغزی دارد اما این‌استیل‌سیستئین خوراکی به سرعت از لوله گوارش جذب گردیده و موجب افزایش سطوح پلاسمایی گلوتاتیون می‌شود و با عبور از سد خونی-مغزی به عنوان پیش‌ماده‌ای برای سنتز گلوتاتیون در نورون‌های مرکزی انجام وظیفه می‌کند (۲۰، ۲۱).

برای توضیح اینکه چرا این‌استیل‌سیستئین می‌تواند در درمان اسکیزوفرنی مفید باشد، دلایل متعددی وجود دارد. این‌استیل‌سیستئین یک مشتق استیله شده از اسید آمینه ال‌سیستئین است که بعد از مصرف خوراکی به سلول‌های گلیال مغز می‌رسد و با اکسیده شدن به سیستئین تبدیل می‌شود که در تبادل با گلوتامات، وارد سلول‌ها شده و موجب افزایش گلوتامات خارج سلولی می‌گردد. سیستئین وارد شده سپس احیا می‌شود و به سیستئین تبدیل می‌گردد که به عنوان پیش‌ماده گلوتاتیون عمل کرده و موجب افزایش سطوح گلوتاتیون می‌شود (۲۱، ۲۳، ۳۹). گلوتاتیون در نهایت به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی عمل کرده و با جمع‌آوری انواع اکسیژن فعال، آسیب سلولی را کاهش می‌دهد (۶، ۸، ۴۰). تحقیقات نشان داده‌اند که این‌استیل‌سیستئین علاوه بر افزایش تولید گلوتاتیون، خود نیز دارای ویژگی‌های جمع‌آوری رادیکال آزاد می‌باشد (۴۱). افزایش شواهد حاکی از وجود نقایصی در سیستم‌های دفاعی اکسیداتیو در اسکیزوفرنی، باعث گردیده که این ویژگی آنتی‌اکسیدانی این‌استیل‌سیستئین مورد توجه خاصی قرار گیرد (۴۲، ۴۳). این‌استیل‌سیستئین علاوه بر تأثیر گذاشتن بر تعادل اکسیداتیو، تأثیرات تنظیمی مفیدی بر بعضی

¹ Precursor

مسیرهای مختل شده انتقال عصبی در اسکیزوفرنی از جمله گلوتامات و دوپامین دارد. گلوتاماتون به طور مستقیم گیرنده‌های این متیل دی‌آسپاراتات مغز را تقویت می‌کند و به طور غیر مستقیم و از طریق انتقال معکوس سیستین-گلوتامات، تبادل گلوتامات نورونی را تنظیم می‌نماید (۴۵،۴۴،۱۶). علاوه بر این، تحقیقات نشان داده‌اند که این استیل‌سیستین، ترشح دوپامین از پایانه‌های عصبی را نیز تعدیل می‌کند (۴۷،۴۶). نقش بد تنظیمی سیستم ایمنی و تغییر پاسخ‌های التهابی، در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی دخالت دارند (۴۸). اینطور به نظر می‌رسد که حداقل بخشی از تأثیرات مطلوب این استیل‌سیستین ناشی از ویژگی‌های ضد التهابی و کاهش سیتوکین‌های التهابی است (۵۰،۴۹،۲۳).

۱-۳- اهمیت و ضرورت

تأثیرات مفید این استیل‌سیستین در محافظت از نورون‌ها، در بسیاری از مطالعات پیش‌بالینی و بالینی به اثبات رسیده‌اند (۱۹،۲۲،۲۳). برک و همکاران (۲۴) در یک کارآزمایی ۶ ماهه، دو سو بی‌خبر، کنترل شده با دارونما و تصادفی شده گزارش کردند که علائم منفی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی که این استیل‌سیستین دریافت کردند به طور معنی‌داری نسبت به بیماران درمان شده با دارونما، بهبود بیشتری داشتند. در یک کارآزمایی بالینی دو سو بی‌خبر تصادفی دیگر، درمان با این استیل‌سیستین در مقایسه با دارونما در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، Mis Match Negativity^۱ را به طور معنی‌داری بهبود بخشید (۲۵). علاوه بر این، تجویز این استیل‌سیستین به عنوان درمان کمکی با دوز پایین، توانست علائم را در یک زن جوان مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان به طور معنی‌داری بهبود بخشد (۲۶). اخیراً نشان داده شده که این استیل‌سیستین علاوه بر بهبود بالینی می‌تواند همگام‌سازی^۲

^۱ Mis Match Negativity: در حضور یک محرک انحرافی (محرکی که انحراف از پدیده مورد انتظار محسوب میشود) یک موج منفی برجسته در حدود ۲۵۰-۱۰۰ میلی ثانیه بعد از عرضه محرک مشاهده میشود. آنچه Mis Match Negativity نامیده میشود بیش تر در حوزه محرک‌های شنوایی دیده می‌شود (این موج در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و بستگان آن‌ها دچار اختلال است).

^۲ Synchronization

الکتروانسفالوگرافی را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی تعدیل کند (۲۷). با توجه به نقش این استیل سیستئین در تعادل اکسیداتیو و تأثیرات تنظیمی مفید آن بر بعضی مسیرهای مختل شده انتقال عصبی در اسکیزوفرنی از جمله گلوتامات، می توان اینگونه فرض کرد که این استیل سیستئین در درمان اسکیزوفرنی به خصوص کاهش علائم منفی، مفید است (۱۹). به دلیل دریافت پاسخ ناکافی از داروهای فعلی، توجه فزاینده‌ای به استراتژی‌های کمکی برای درمان اسکیزوفرنی یا حداقل بهبود علائم ناتوان کننده آن وجود دارد. اگرچه بعضی مطالعات نشان داده‌اند که علائم منفی اسکیزوفرنی می‌توانند توسط این استیل سیستئین بهبود یابند، اما هیچ مطالعه منتشر شده‌ای راجع به درمان کوتاه‌مدت با این استیل سیستئین به صورت کمکی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در مرحله فعال^۱، وجود ندارد (۲۴). بنابراین، ما مطالعه حاضر را طراحی کردیم تا کارایی و تحمل‌پذیری این استیل سیستئین را به عنوان یک درمان کمکی با ریسپریدون برای درمان علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مداوم و در مرحله فعال بیماری ارزیابی کنیم.

۱-۴- اهداف پژوهش

الف) اهداف اصلی

بررسی تعیین اثرات درمان ریسپریدون + این استیل سیستئین در مقایسه با ریسپریدون + دارونما بر روی علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی

ب) اهداف فرعی

۱. تعیین و مقایسه تأثیر درمان در دو گروه بر روی علائم مثبت اسکیزوفرنیا

¹ Active phase

۲. تعیین و مقایسه تأثیر درمان در دو گروه بر روی علائم مربوط به سایکوپاتولوژی عمومی در

اسکیزوفرنی

ج) اهداف کاربردی:

کابرد احتمالی این استیل سیستئین به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلابه اسکیزوفرنیا

۱-۵- سوال ها و فرضیه ها

۱- در گروهی که این استیل سیستئین دریافت می کنند، میزان بهبود علائم منفی بیشتر خواهد بود.

۲- در گروهی که این استیل سیستئین دریافت می کنند، میزان بهبود علائم مثبت بیشتر خواهد بود.

۳- در گروهی که این استیل سیستئین دریافت می کنند، میزان بهبود علائم مربوط به سایکوپاتولوژی

عمومی بیشتر خواهد بود.



۲-۱- اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی که نزدیک به یک درصد جمعیت انسانی به آن مبتلا هستند، معمولاً از ۲۵ سالگی شروع می‌شود، تا آخر عمر پایدار می‌ماند و در تمام طبقات اجتماعی دیده می‌شود.

هر چند که اسکیزوفرنی به عنوان یک بیماری واحد توصیف می‌شود، احتمالاً مرکب از یک گروه اختلالاتی است که سبب شناسی ناهمگونی داشته و بیمارانی را در بر می‌گیرد که تظاهرات بالینی، پاسخ درمانی و سیر بیماری در آنها یکسان نیست. در واقع اسکیزوفرنی یک سندرم بالینی است تا یک بیماری واحد.

تا نیمه دوم قرن نوزدهم میلادی طبقه بندی‌های مربوط به اسکیزوفرنی بسیار شخصی و سلیقه‌ای بود. اولین بار بلولر اصطلاح اسکیزوفرنی را به کار برد و بر این عقیده بود که یک فرآیند تجزیه‌ای، اساس بیماری را تشکیل می‌دهد. او نشان داد که با وجود علائم گوناگون، این یک بیماری واحد بوده و سبب شناسی و پاتوفیزیولوژی در بیماران مختلف یکسان است. بندیکت مورل اصطلاح دمانس زودرس را برای بیماران تباهی یافته‌ای به کار برد که بیماریشان در نوجوانی شروع شده بود. امیل کرپلین این اصطلاح مورل را به دیمنشیا پره‌کاکس^۱ برگرداند که در آن بر فرآیند شناختی مشخص و شروع زودرس اختلال تأکید داشت.

آدولف مایر اسکیزوفرنی را یک بیماری واکنشی نسبت به استرس‌های زندگی دانست. چاپ اول راهنمای طبقه بندی آماری بیماری‌های روانی (DSM-I) بسیار تحت تأثیر «آدولف مایر» بود. چاپ دوم آن (DSM-II) به سمت «یکپارچه بودن بیماری» حرکت کرد. چاپ‌های سوم (DSM-III) و چهارم (DSM-IV-TR) سعی کرده‌اند خود را از تئوری‌های مختلف آزاد نمایند. (۵۱)

^۱ . Dementia precox

۲-۲- همه گیر شناسی

شیوع مادام‌العمر^۱ اسکیزوفرنی حدود ۱ درصد (۰.۶-۱.۹) است و اگر اختلالات طیف اسکیزوفرنی در نظر گرفته شود این میزان به ۵ درصد می‌رسد (۵۱ و ۵۲). شیوع آن در مرد و زن برابر است. ولی شروع و سیر بیماری در دو جنس تفاوت دارد (۵۲).

اسکیزوفرنی در مردها زودتر از زن‌ها شروع می‌شود. بیشترین سن شروع در مردان ۲۵ - ۱۰ سالگی، و در زنان ۳۵-۲۵ سالگی است. شروع قبل از ده سالگی و بعد از شصت سالگی بسیار نادر است (۵۲). افرادی که بعدها دچار اسکیزوفرنی می‌شوند، بیشتر در زمستان و اوایل بهار متولد شده‌اند، البته مبتلایان به فرم نقصانی^۲ بیشتر در تابستان به دنیا می‌آیند (۵۲ و ۵۳).

میزان باروری بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در حال حاضر، نزدیک به میزان باروری جمعیت عمومی است. میزان مرگ و میر این بیماران بر اثر تصادفات و سایر علل طبیعی، بالاتر از جمعیت عمومی است. تا ۸۰ درصد این بیماران، همزمان یک بیماری طبی قابل ملاحظه نیز داشته‌اند و تا ۵۰ درصد از این بیماری‌ها ممکن است تشخیص داده نشوند. خودکشی علت شایعی برای مرگ در بیماران اسکیزوفرنی می‌باشد. بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در ریسک بالایی برای سوء مصرف مواد هستند و در حدود ۹۰٪ آنها وابستگی به نیکوتین دارند (۵۲ و ۵۳).

شیوع اسکیزوفرنی با تراکم جمعیت منطقه در شهرهای دارای جمعیت بیش از یک میلیون نفر رابطه دارد. بنابراین، فشارهای اجتماعی محیط‌های شهری در بروز بیماری در کسانی که در معرض خطر هستند، مؤثر می‌باشد (۵۲).

اسکیزوفرنی در تمام فرهنگ‌ها و طبقات اجتماعی-اقتصادی توصیف گردیده است. در جوامع صنعتی، تعداد بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در گروه‌های اجتماعی-اقتصادی پایین، بیش از حد انتظار بوده است. به طور کلی میزان بروز سالیانه اسکیزوفرنی از ۵/۵ تا ۵ مورد از هر ۱۰۰۰۰ نفر متغیر است (۵۱ و ۵۲).

^۱ . Lifetime prevalence

^۲ . Deficit