

# تاثیر بروموکرپتین بر علائم منفی اسکیزوفرنیا: یک مطالعه دوسوکور

## چکیده

\*دکتر مهدی نصرافهانی I

دکتر آرام حمیدی II

نشانه‌های منفی اسکیزوفرنیا همچنان یکی از مشکلات جدی درمانی برسرراه بهبودی این اختلال بحساب می‌آیند. تاکنون تلاش‌های زیادی در جهت شناسایی داروهای موثر بر علائم منفی صورت گرفته است ولی علی‌رغم پیشرفت‌های زیاد که در این مسیر برداشته شده هنوز درمان این علائم موفقیت چشمگیری نداشته است. مطالعه حاضر تاثیر بروموکرپتین (آگونیسست دوپامین) را بر روی نشانه‌های منفی اسکیزوفرنیا مورد بررسی قرار می‌دهد. مطالعه حاضر از نوع مطالعات دوسوکور تحت کنترل دارونما با جابجایی بیماران بین دو گروه آزمودنی و دارونما بود. بمنظور کنترل هر چه بیشتر عوامل مداخله‌گر، افراد مورد مطالعه از میان بیماران واجد معیارهای برجستگی علائم منفی، فقدان مواردی چون افسردگی، عوارض دارویی، سایکوز فعال، بیماری جسمی ناتوان کننده، سوء مصرف مواد، استفاده از داروهای ضد افسردگی، و نیز فقدان بیماریهایی که مانع مصرف بروموکرپتین می‌شوند، انتخاب شدند.

از میان ۶۰ بیمار تحت درمان گروه پیگیری (follow up group)، ۱۴ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. دو نفر از این تعداد از ورود به مطالعه خودداری نمودند و بقیه بطور تصادفی به دو گروه آزمودنی و دارونما تقسیم شدند و طی ۱۳ هفته تحت پیگیری قرار گرفتند (۶ هفته اول گروه آزمودنی دارو و گروه دیگر دارونما، یک هفته هر دو گروه دارونما و در نهایت طی ۶ هفته بعدی با جابجایی گروه آزمودنی و دارونما پیگیری ادامه یافت) در طول مدت مطالعه بیماران با دوز ۱۵ میلی‌گرم بروموکرپتین تحت درمان قرار گرفتند. ابزار اندازه‌گیری تست PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) بود که یک آزمون استاندارد برای اندازه‌گیری نشانه‌های مثبت و منفی است. داده‌های بدست آمده با روش ویلکاکسون و با استفاده از نرم‌افزار SPSS به دو شیوه مختلف مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. این پژوهش نشان داد که اضافه نمودن یک آگونیسست دوپامین مثل بروموکرپتین اثرات معنی‌داری بر روی علائم منفی دارد. بروموکرپتین ضمن اینکه خطر سایکوز را افزایش نمی‌دهد باعث کاهش نشانه‌های منفی اسکیزوفرنیا می‌شود.

کلید واژه‌ها: ۱- اسکیزوفرنیا ۲- علائم منفی ۳- آگونیسست دوپامین

۴- بروموکرپتین

## مقدمه

بطور جدی تخریب می‌نماید خانواده بیماران را نیز بطور مستمر تحت تاثیر قرار داده و آنان باید سالیان طولانی با

اسکیزوفرنیا را باید یکی از مهم‌ترین اختلالات روانپزشکی دانست، زیرا علاوه بر اینکه عملکرد فرد را

این پژوهش با استفاده از بودجه معاونت پژوهشی دانشگاه ایران انجام شده است.

I) استادیار روانپزشکی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران. (\*مؤلف مسؤول)

II) متخصص روانپزشکی

حوزه نقصان یا سندرم منفی بعنوان هدف پیشرفت‌های دارویی و بعنوان تظاهراتی که مستلزم ارزیابی جداگانه باشد کم توجهی شده است (۳).

علائمی که بعنوان نشانه‌های منفی بیش از همه مورد توافق قرار گرفته‌اند عبارتند از کندی عواطف، فقر تکلم، وقفه تفکر، ظاهر نامرتب، فقدان انگیزه و anhedonia (۱ و ۲). تحقیقاتی که در درمان نشانه‌های منفی انجام پذیرفته عمدتاً بیشتر از روش افزودن داروی مورد نظر به رژیم درمانی نورولپتیک بوده است و اکثر این مطالعات باز و بدون کنترل بوده‌اند.

یکی از روشهای درمانی در این اختلال استفاده از آگونیستهای دوپامین است. زیربنای استفاده از این داروها تئوری کاهش فعالیت دوپامین در استتال‌های مزوکورتیکال می‌باشد (۴). بدین منظور از آگونیستهای دوپامین، مهارکننده‌های جذب مجدد دوپامین و پیش‌سازهای دوپامین استفاده شده است (۲).

با توجه به اینکه مطالعات انجام گرفته در این زمینه نتایج مثبت داشته‌اند ولی اغلب بصورت مطالعه موردی بوده و مطالعات کنترل شده در این زمینه بطور محدود انجام شده است. لذا پژوهش حاضر بصورت مطالعه دوسوکور با کنترل متغیرهای متعدد، تأثیر بروموکریپتین بعنوان یک داروی آگونیست دوپامین را در مقایسه با دارونما بر روی علائم منفی اسکیزوفرنیا مورد ارزیابی قرار داده است (۲ و ۵).

### روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع پژوهش‌های مداخله‌گر بالینی دوسوکور تحت کنترل دارونما با جابجایی بیماران بین دو گروه شاهد و درمانی بود.

در این پژوهش کیه بیماران مورد مطالعه از میان بیماران واحد پیگیری مرکز روانپزشکی شهید اسماعیلی انتخاب شدند.

این واحد چندین سال است که بیماران اسکیزوفرنیا را تحت درمان با داروهای طولانی اثر قرار می‌دهد.

بیمار خود مدار کنند. بنابراین علاوه بر هزینه‌های کلان درمانی فشار روانی زیادی نیز بر خانواده بیماران تحمیل می‌گردد. بدین جهت درمان این اختلال باید مناسب و همه جانبه باشد تا علاوه بر رهایی بیمار از علائم و نشانه‌ها، افراد مراقبت کننده از بیمار نیز فشار روانی کمتری را تجزیه نمایند (۱).

یکی از مهمترین استراتژیهای درمانی این اختلال تجویز داروهای آنتی‌سایکوتیک است که در طول ۵۰ سال اخیر از نظر تأثیر بر علائم بیماری رشد چشمگیری داشته است. تأثیر داروهای کلاسیک بیشتر بر روی هذیانها و توهمات می‌باشد و بر سایر علائم تأثیر چندانی ندارند.

در سال ۱۹۸۰ Graw (به نقل از Opler و همکاران، ۱۹۹۴) دو نوع متفاوت اسکیزوفرنیا را از هم تفکیک کرد (۲). پایه این تفکیک ناشی از دو نوع متفاوت از اختلال نوروبیولوژیک می‌باشد. این دو نوع شامل تیپ ۱ (مثبت) - که عامل آن را افزایش فعالیت سیستم دوپامینی می‌دانست - و تیپ ۲ (منفی) - که آسیب‌های ساختمانی مغز را مسئول بروز آن می‌شناخت - می‌باشد (۲).

در طول دهه ۸۰ مطالعات متعدد موید اعتبار دو حوزه مستقل علائم مثبت و منفی در اسکیزوفرنیا بود. علی‌رغم اینکه در مدل Graw انهدام سلولی مسئول بروز علائم منفی بود ولی Opler و همکاران نشان دادند هر چند نشانه‌های منفی از نشانه‌های مثبت جدا هستند لیکن علت بروز این نشانه‌ها ممکن است فرایند بیوشیمیایی باشد و نه صرفاً ضایعات آناتومیک (۲).

اگر سندرم منفی برگشت ناپذیر باشد آنگاه دلیلی ندارد که در پی درمان آن بود اما اگر برگشت‌پذیر باشد جستجو برای یافتن ابعاد نوروبیولوژیک و استراتژیهای فارماکولوژیک باید مجدداً پیگیری شود.

پیشرفتهایی که تابحال در زمینه درمانهای دارویی پیدا شده عمدتاً متوجه دستیابی به اثر آنتی‌سایکوتیک بوده است.

در اکثر آزمونهای بالینی که تاکنون صورت گرفته دو حوزه توهم و اختلال تفکر مورد توجه بوده است، لیکن به

بیماریهای کبدی، بیماریهای ایسکمیک و یا نارسایی قلبی. منظور از "سابقه محرز" یعنی بیماری مورد نظر بعد علامت‌دار نرسیده و توسط پزشک متخصص در زمان تحقیق به اثبات نرسیده باشد.

با توجه به معیارهای فوق از میان ۶۰ بیمار واحد پیگیری ۱۴ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشتند، دوفنر از ورود به مطالعه امتناع ورزیدند و در نهایت ۱۲ نفر (۹ نفر مرد و سه نفر زن) وارد مطالعه شدند.

میانگین سنی بیماران ۳۹/۹ سال بود که بصورت تصادفی به دو گروه (۶ نفر) تقسیم شده و مجدداً با روش تصادفی ساده به دو گروه آزمودنی و دارونما تقسیم‌بندی شدند.

داروی مورد استفاده در این پژوهش قرص بروموکریپتین و دارونمای ساخته شده توسط تنها تولیدکننده آن در ایران بود که با دوز ثابت ۱۵mg روزانه بصورت دوز منقسم سه بار در روز (صبح، ظهر و شب) پس از صرف غذا تجویز گردید.

ابزار اندازه‌گیری در این پژوهش تست PANSS بود که توسط Kay و همکارانش بعنوان ابزاری جهت اندازه‌گیری در این نوع مطالعات ساخته شده است.

مطالعات زیادی در مورد پایایی این تست صورت گرفته است و نتایج نشان دهنده پایایی بالای آن است (۶، ۷ و ۸). این آزمون همچنین یک فرم مصاحبه بالینی یافته به نام SCL-PANSS نیز دارد که در این مطالعه از آن نیز بهره گرفته شد.

تست PANSS یک نوع ابزار ۳۳ موضوعی است که این موضوعات در پنج مقیاس اصلی مثبت، منفی، مرکب، سایکوپاتولوژی عمومی، تکمیلی و یک مقیاس فرعی خطر پرخاشگری طبقه‌بندی شده است و هر موضوع بطور جداگانه نمره‌گذاری می‌شود.

روش کار بدین طریق بود که پس از تقسیم‌بندی گروهها و اخذ رضایتنامه کتبی از وابستگان اصلی، بیماران بطور تصادفی، تحت درمان با بروموکریپتین و یا دارونما قرار گرفتند.

جهت نمونه‌گیری و با هدف به حداقل رساندن تاثیر متغیرهای مداخله‌گر معیارهایی انتخاب گردید که عبارت بودند از:

۱- علائم منفی بیمار برجسته باشد. بدین منظور لازم بود نمره بیمار در مقیاس منفی تست PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) مساوی و یا بالاتر از ۶۱ باشد.

۲- فقدان افسردگی واضح براساس مصاحبه بالینی و همچنین نداشتن نمره بالا در مقیاس افسردگی تست PANSS (حداکثر نمره ۶۵).

۳- فقدان عوارض جانبی داروهای نورولپتیک براساس قضاوت بالینی و با توجه به معاینه بالینی.

۴- فقدان سایکوز فعال (توهم و هذیانی که اثرات رفتاری چشمگیر داشته باشند، معادل نمره زیر ۶۵ در مقیاس مثبت تست PANSS).

۵- فقدان بیماری جسمی ناتوان کننده - براساس سوابق موجود در پرونده و نیز برمبنای شرح حال اخذ شده از خانواده که بتواند بعلت ضعف جسمانی علائم و نشانه‌های منفی اسکیزوفرنیا را تقلید کند (نظیر پارکینسون).

۶- عدم سابقه سوء مصرف مواد طی یکماه قبل از شروع مطالعه (به استثناء نیکوتین و کافئین).

۷- درمان با دوز آنتی‌سایکوتیک ثابت معادل ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین در طول ۶ ماه قبل و دوز ثابت داروی آنتی‌کولینرژیک معادل ۸-۴ میلی‌گرم هگزی فنیدیل.

۸- عدم مصرف داروهای ضد افسردگی اعم از داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCAs)، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs)، مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRIs) و تیتوم و داروهای ضد فشار خون (دارای ممنوعیت نسبی) و آکالوئیدهای ارگوت (ممنوعیت مطلق).

۱۰- فقدان "سابقه محرز" ابتلاء به بیماریهایی که محتاج احتیاط در تجویز داروی بروموکریپتین باشد همچون

شد و میانگین آنها با میانگین مجموع نمرات پیش آزمون گروه ۱ و ۲ مقایسه گردید.

بخوبی روشن است که در شیوه مقایسه دوم گروه دارونما وجود ندارد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از برنامه نرم‌افزاری SPSS انجام گرفت و بعلت کم بودن حجم نمونه از روش غیرپارامتریک (ویلکاکسون) استفاده شد. از آنجا که در این روش از مقایسه "رتبه‌ها" استفاده می‌شود و انحراف معیار کاربردی ندارد، لذا در جداول مربوط به نتایج آماری انحراف معیار ذکر نشده است.

### نتایج

از مجموع دوزاده بیمار مورد مطالعه ۹ نفر مرد و ۳ نفر زن بودند میانگین سنی ۳۹/۹ سال (دامنه ۲۵ تا ۵۵ سال) بود.

همه بیماران بیکار بودند، ۹ نفر از بیماران مجرد، یک نفر طلاق گرفته و دوفتر متاهل بودند.

طول مدت بیماری این افراد ۱۷/۹ سال (دامنه ۸ تا ۳۳ سال) بود و در دوران بیماری بطور متوسط ۳/۹ مرتبه (دامنه ۱ تا ۱۰ بار) در بیمارستان بستری شده بودند. هیچ‌کدام از بیماران طی یک سال گذشته سابقه بستری نداشتند.

داروی اصلی همه بیماران به استثناء یک نفر فلوپنازین دکانات بود؛ یک نفر باقیمانده تحت درمان با کلرپرومازین بود. تمام بیماران علاوه بر داروی طول‌الاثر از آنتی‌سایکوتیکهای خوراکی شامل کلرپرومازین بود.

تمام بیماران علاوه بر داروی طول‌الاثر از آنتی‌سایکوتیکهای خوراکی شامل کلرپرومازین، پرفنازین و تیوتیکسین نیز استفاده می‌کردند.

میانگین مجموع دوز روزانه آنتی‌سایکوتیک تزریقی و خوراکی معادل ۶۸۳ میلی‌گرم کلرپرومازین (دامنه بین ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) بود. بعلاوه تمام بیماران روزانه معادل ۶-۴ میلی‌گرم تری‌هگزی‌فنیدیل یا بی‌پریدین مصرف می‌کردند.

آزمون شامل دو مرحله شش هفته‌ای و یک مرحله یک هفته‌ای در فاصله بین دو مرحله بود (جموعاً ۱۳ هفته) در شش هفته اول گروه ۱ دارونما و گروه ۲ بروموکرپتین دریافت می‌کردند. در مرحله یک هفته میانی به هر دو گروه دارونما تجویز گردید (دوره پاک شدن بیماران گروه ۲ از دارو).

در مرحله سوم (شش هفته دوم) جی دو گروه درمانی و دارونما عوض شد بدین ترتیب که بیماران گروه ۱ داروی بروموکرپتین و گروه ۲ دارونما دریافت کردند.

در طول مدت مطالعه بیماران مجموعاً ۶ بار (در ابتدا و انتهای هفته‌های سوم، ششم، هفتم، دهم و سیزدهم توسط یک روانپزشک و یک روانشناس ویزیت شدند و از نظر عوارض دارویی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

قبل از آزمون فرمهای خاصی جهت بررسی عوارض دارو، نحوه مصرف دارو و جدول مصرف دارو تهیه شده بود که در اختیار خانواده بیماران قرار گرفت. تست PANSS در ابتدا و انتهای ۶ هفته اول و دوم توسط یک فرد انجام شد.

منبع اطلاعاتی راجع به هر بیمار فقط یک نفر بود آن هم عضوی از خانواده که بیشترین تماس و مسئولیت مراقبت از بیمار را برعهده داشت.

در طول دوره آزمون بیماران به مصرف رژیم آنتی‌سایکوتیک و آنتی‌کولینرژیک خود دقیقاً با همان مقدار تجویز شده قبل از شروع آزمون ادامه دادند.

مقایسه داده‌ها براساس عود T بدست آمده صورت گرفته است (اعداد T نمرات استاندارد شده‌ای هستند که در تست PANSS محاسبه شده‌اند). داده‌ها با توجه به حجم کم نمونه به دو صورت آنالیز شدند.

در شیوه اول نمرات دو گروه در دو سطح ۶ هفته اول و دوم (مقایسه گروه دارونما و دارو) مورد مقایسه قرار گرفت و در شیوه دوم بمنظور افزایش حجم نمونه میانگین نمرات درمان دارویی (برای گروه اول ۶ هفته دوم و برای گروه دوم ۶ هفته اول) بعنوان یک مجموعه در نظر گرفته

**جدول شماره ۱-** میانگین نمرات T مقیاسهای مثبت، منفی و مرکب مربوط به تست PANSS در بیماران مورد مطالعه قبل از انجام مداخله درمانی

P	میانگین نمرات T		متغیر
	گروه ۲	گروه ۱	
*NS	۶۶/۵	۷۱/۳	مقیاس منفی
NS	۴۷/۵	۴۸/۳	مقیاس مثبت
NS	۳۶/۸	۳۴/۳	مقیاس مرکب

NS= Non Significant

در جدول شماره ۲ نتایج بدست آمده از سه مقایسه انجام شده بین مقیاسهای مثبت، منفی و مرکب در مقاطع ۶ هفته اول و دوم بین دو گروه و مقایسه کل گروه با پیش‌آزمون نشان داده شده است.

تنها داروی اضافه بر داروهای یاد شده که توسط ۴ نفر از بیماران مصرف می‌شد معال ۱۰ میلی‌گرم دیازپام روزانه از انواع بنزودیازپین‌ها بود.

نکته حائز اهمیت اینکه به علت بروز عوارض دارویی، یکی از بیماران گروه ۱ در ابتدای ۶ هفته دوم از آزمون کنار گذاشته شد. لذا در مقایسه نتایج بدست آمده تعداد افراد مربوط به گروه ۱ در ۶ هفته دوم پنج نفر قید گردید و آمار کل گروه بیماران در مقاطع درمانی از ۱۲ نفر به ۱۱ نفر تقلیل یافت. جدول شماره ۱ میانگین نمرات T مقیاس مثبت، منفی و مرکب مربوط به تست PANSS را نشان می‌دهد نتایج نشانگر آن است که دو گروه قبل از اجرای آزمون تفاوت معنی‌داری نداشتند و بیماران کاملاً بطور تصادفی در دو گروه ۱ و ۲ توزیع شدند.

**جدول شماره ۲-** مقایسه میانگین نمرات T مقیاسهای منفی، مثبت و مرکب مربوط به آزمون PANSS بین دو گروه ۱ و ۲ در مقطع ۶ هفته اول و دوم (روش اول مقایسه) و بین کل بیماران (۱۲ نفر) در مقاطع درمانی با مقطع پیش‌آزمون (روش دوم مقایسه)

متغیر	۶ هفته اول			۶ هفته دوم			کل گروه با پیش‌آزمون		
	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	P	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	P	M <sub>T</sub>	M <sub>P</sub>	P
مقیاس منفی	۵۸/۳	۶۵	NS	۵۹/۳	۵۰/۲	NS	۵۸/۳	۶۶/۸	۰/۰۲
مقیاس مثبت	۴۴/۹	۴۷/۷	NS	۴۵/۳	۵۰	NS	۴۸/۷	۴۷/۹	NS
مقیاس مرکب	۳۹/۳	۳۸/۵	NS	۳۸	۵۰/۲	۰/۰۱	۴۲/۸۱	۳۵/۶	۰/۰۲

M1 میانگین نمره گروه ۱؛ M2 میانگین نمره گروه ۲؛ MP میانگین نمرات کل بیماران در پیش‌آزمون؛ MT میانگین نمرات کل بیماران در مقاطع درمانی

بروموکریپتین بر علائم منفی اسکیزوفرنیا قابل بحث است. اگر چه در مقایسه دو گروه ۶ نفره در دو مقطع ۶ هفته اول و دوم تفاوت معنی‌داری از لحاظ میانگین نمرات T مقیاس منفی وجود نداشت ولی در روش دوم مقایسه نتایج معنی‌دار بود ( $P=0/02$ ).

برای تبیین این موضوع باید به دو نکته مهم اشاره گردد. اول اینکه دارونما هم اثرات درمانی دارد و دوم اینکه در ۶ هفته اول گروه ۲ داروها را بطور کامل استفاده نکرده بودند (براساس فرم شمارش داروهای بازگشتی).

بنظر می‌رسد این دو نکته همراه با کم بودن حجم نمونه توجیهی برای معنی‌دار نبودن اثرات درمانی در روش اول مقایسه باشد؛ ولی همین که تعداد نمونه‌ها با شیوه دوم

همانگونه که مشاهده می‌گردد بین دو گروه در مقطع ۶ هفته اول و دوم از نظر مقیاس منفی تفاوت معنی‌داری وجود ندارد لیکن در روش دوم مقایسه تفاوت معنی‌دار است ( $P=0/02$ ). در مورد مقیاس مثبت در هر دو روش تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. بررسی نتایج در مورد مقیاس مرکب در ۶ هفته اول تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ولی در شش هفته دوم و در شیوه مقایسه دوم تفاوت بین دو گروه و همچنین بین گروه درمانی با پیش‌آزمون خود معنی‌دار بود ( $P=0/02$ ).

#### بحث

نتایج بدست آمده از این پژوهش در مورد تأثیر

در میزان نمره مقیاس مرکب ناشی از کاهش نمرات مقیاس منفی بیماران می‌باشد و نه افزایش نمرات مقیاس مثبت. بطور خلاصه در نتایج این مطالعه و مطالعات انجام شده مشابه می‌توان این نتیجه مقدماتی را گرفت که اولاً اضافه نمودن یک پیش‌ساز یا آگونیست دوپامین به داروهای نورولپتیک خطر تشدید سایکوز را بالا نمی‌برد. ثانیاً درصدی از بیماران در هر گروه کاهش نشانه‌های منفی را نشان خواهند داد.

علی‌رغم توصیه Meltzer مبنی بر استفاده این داروها همراه با آنتی‌سایکوتیک، بنظر می‌رسد که هنوز ضرورت مطالعه کنترل شده بیشتر در این زمینه وجود دارد تا هم از نظر ثرات بهبودی دراز مدت آن اطلاعات بیشتر حاصل گردد و هم عوارض احتمالی دارو در طول زمان مورد دقت کافی قرار گیرد (۱۲).

#### منابع

- 1- H. I. Kaplan., B. J. Sadock., Comprehensive Textbook of Psychiatry (6th ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, Vol 1, 889.
- 2- L. A. Opler., D. Albert., and P. M. Ramirez. Psychopharmacologic treatment of negative schizophrenic symptoms. Comprehensive Psychiatry, 1994, 35: 16-28.
- 3- W. Carpenter J. R., The treatment of negative symptoms: pharmacological and methodological issues. British Journal of psychiatry, 1996, 168(Suppl, 29): 17-22.
- 4- K. L. Davis., R. S. Kahn., G. Ko., and M. Davidson., Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. American journal of psychiatry, 1991, 148: 1474-81.
- 5- J. P. Lindenmayer., New pharmacotherapeutic modalities for negative symptoms in psychosis. Acta psychiatrica Scandinavica, 1995, 91(suppl, 388): 15-19.
- 6- S. R. Kay., L. A. Opler., and A. Fiszbein. Manual of positive and negative syndrome scale. Published by Multi-Health systems, Ins, 1992,
- 7- L. Von-Knorrning., and E. Lindstrom. Principal component and further possibilities with the PANSS. Acta psychia scandinavica, 1995, 388: 5S-10S.

مقایسه افزایش یافت اثرات درمانی معنی‌دار شد. نتایج این پژوهش با مطالعه Davis و همکاران، Von-Angrist، Knorrning و Boronow که در مطالعه خود از آمفتامین خوراکی و تزریقی استفاده نمودند مطابقت دارد (۲، ۴ و ۵).

در مطالعه‌ای که Gattaz و همکاران با استفاده از بروموکریپتین و دارونما بمیزان ۲-۳ میلی‌گرم در روز بمدت سه هفته با استفاده از ابزار بهبودی در بعضی از شاخصهای منفی تفاوت معنی‌داری از نظر آماری مشخص نشد.

شاید معنی‌دار نبودن نتایج ناشی از ناکافی بودن دوز بروموکریپتین و طول مدت کم درمان باشد، زیرا در مطالعه Levi-Minzi که بروموکریپتین را با دوز ۲۰-۱۰ میلی‌گرم به رژیم ثابت دارویی بیماران اسکیزوفرنیکی که دارای نشانه‌های برجسته منفی بودند اضافه کرد، بهبودی قابل ملاحظه‌ای در نشانه‌های منفی حاصل شد که در پیگیری طولانی نیز ادامه یافت (۹ و ۱۰).

از دیگر نتایج بدست آمده در این پژوهش عدم تأثیر بروموکریپتین بر نشانه‌های مثبت است. بعبارت دقیقتر می‌توان گفت که افزودن بروموکریپتین - که یک آگونیست دوپامین است - باعث تشدید علائم سایکوز نمی‌شود.

این نتیجه با گزارشات Perovich و همکاران و همچنین Levi-minzi و همکاران مطابقت دارد (۱۰ و ۱۱). در مورد مقیاس مرکب با توجه به اینکه محاسبه آن از تفریق نمرات مقیاس مثبت و منفی بدست می‌آید نتایج جالب توجه است. نتایج بدست آمده نشان داد که اختلاف میانگین‌های نمرات T مقیاس مرکب دو گروه ۱ و ۲ در ۶ هفته دوم و در مقایسه کلی معنی‌دار شد.

با توجه به چگونگی بدست آوردن مقیاس مرکب که قبلاً ذکر گردید می‌توان آنرا مقیاس حساستری دانست، زیرا دو دسته از اطلاعات وارد آن می‌شوند. از طرفی چون براساس نتایج بدست آمده مقیاسهای مثبت در هر دو نوع مقایسه معنی‌داری نشدند می‌توان به خوبی نتیجه گرفت که افزایش

8- L. Von-Knorrning., and E. Lindstrom. The Swedish version of the positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Construct validity and interrater reliability. *Acta psychiatrica scandinavica*, 1992, 86: 463-8.

9- W. F. Gattaz., W. Rost., C. V. K. Hubner., and K. Bauer. Acute and subchronic effects of low-dose bromocriptine in haloperidol-treated schizophrenics. *Biological psychiatry*, 1989, 25: 247-255.

10- S. Levi-Minzi., P. C. Bermanzohn., and S. G. Siris. Bromocriptine for "negative" schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*, 1991, 32: 210-6.

11- R. M. Perovich., J. A. Lieberman., W. W. Fleischhacker., et al., The behavioral toxicity of bromocriptine in patients with psychiatric illness. *Journal of Clinical psychopharmacology*, 1989, 9: 417-22.

12- H. Y. Meltzer. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophrenia Bulletin*, 1992, 18: 515-535.

## THE EFFECT OF BROMOCRIPTINE ON THE NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA: A DOUBLE BLIND STUDY

<sup>I</sup> \*M. Nasr Esfahani, MD    <sup>II</sup> A. Hamidi, MD

### ABSTRACT

The negative symptoms of schizophrenia still cause one of the major problems in therapeutic work with schizophrenics. Although there has been great progress in the field of pharmacology for identifying effective drugs to alleviate the negative symptoms, we are still far away from having satisfactory and successful results. The purpose of the present project was to study the effects of dopamine agonists such as Bromocriptine on the negative symptoms of schizophrenia.

A double-blind, cross-over controlled design was applied for this purpose. The participants were chosen on the basis of their diagnosis to prevent the effects of confounding factors. Caution was made to choose those patients who showed severe negative symptoms, but who did not have any of the following: depression, active psychosis, substance abuse, physical diseases, drug side-effects, and did not use drugs or have disorders which contraindicated the use of Bromocriptine. Out of 60 patients under treatment for schizophrenia, 14 met the above mentioned criteria, two of which refused to participate, (n=12).

The 12 participants were randomly assigned to the experimental and the control groups, and were observed for 13 weeks. For 6 weeks the patients in the experimental group received 15 mg of Bromocriptine, and those in the control group received placebo. For one week, both groups received placebo (washing period), and for the final 6 weeks the two groups were crossed over, the former experimental group receiving placebo, and the former control group receiving 15 mg of Bromocriptine. For measuring the effects of the drug on the positive and negative symptoms, the PANSS which is a standardized instrument for this purpose was applied.

The data was analyzed by wilcoxon, using the SPSS computer program, in two different ways. The results of the analysis showed that adding a dopamine agonist such as Bromocriptine to the drug regimen, can have significant effects on the negative symptoms of the patients with schizophrenia. Bromocriptine can not only reduce the negative symptoms of schizophrenia, but also prevent the risk of psychosis.

**Key Words:** 1) Schizophrenia 2) Dopamine agonist 3) Negative symptoms 4) Bromocriptine

---

*This research was done under support of undersecretary of research of Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

*I) Assistant professor of psychiatry, Hazrat Rasul-e Akram Hospital, Niayesh st., Sattar-khan Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(\*corresponding author)*

*II) Psychiatrist, Hazrat Imam Sajjad Hospital, NAJA, Tehran, Iran.*