

اثر درمانی ریلوزول به عنوان درمان کمکی در بهبود علائم افراد مبتلا به اسکیزوفرنی نوع مداوم

حسین پورمحمدی^۱، محمدرضا خدایی*^۲، فرید فدایی^۳، ذبیح‌اله اشتری^۴، رقیه مداحی‌فرد^۵، هدی بهجتی^۶

تاریخ دریافت ۱۳۹۳/۰۵/۲۱ تاریخ پذیرش ۱۳۹۳/۰۸/۰۴

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: ارزیابی سودمندی ریلوزول (یک مهارکننده آزادسازی گلوتامات) به عنوان درمان کمکی در درمان علائم مثبت و منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نوع مداوم.

مواد و روش کار: یک مطالعه تصادفی شده دو سو بی‌خبر با کمک پلاسبو که در آن ۳۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی نوع مداوم بر اساس DSM-IV-TR به‌طور تصادفی ریلوزول به مقدار ۱۰۰ mg/d یا پلاسبو همراه با ریسپریدون به مقدار ۶ mg/d به مدت هشت هفته دریافت کردند. کلیه بیماران توسط مقیاس PANSS و مقیاس EPS در شروع درمان و در هفته‌های ۴ و ۸ مورد ارزیابی قرار گرفتند. از مقیاس همیلتون افسردگی جهت ارزیابی افسردگی در شروع درمان و هفته ۸ استفاده شد.

یافته‌ها: مطالعه با ۳۰ بیمار به اتمام رسید. گروه دریافت‌کننده ریلوزول بهبود قابل‌توجهی در علائم منفی نسبت به گروه دریافت‌کننده پلاسبو در انتهای مطالعه نشان داد $P < 0.001$ و همان میزان سودمندی در امتیاز نهایی $P < 0.001$ و میزان سایکوپاتولوژی عمومی دیده $p = 0.001$. هرچند گروه‌های دریافت‌کننده ریلوزول و پلاسبو کاهش در علائم مثبت نشان ندادند. نمرات مقیاس همیلتون افسردگی و مقیاس عوارض دارویی بین دو گروه تفاوتی نداشت. فراوانی سایر عوارض دارویی نیز در بین دو گروه مشابه بود.

بحث و نتیجه‌گیری: اضافه شدن ریلوزول می‌تواند سبب کاهش علائم منفی اولیه در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی گردد.

کلیدواژه‌ها: گلوتامات، ریلوزول، علائم منفی، اسکیزوفرنی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره دهم، ص ۸۷۳-۸۶۲ دی ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: تهران، ولنجک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات پسیکوز، تلفن ۰۲۱-۲۲۱۸۰۰۱۲

Email: kh.4518@yahoo.com

مقدمه

بیماران روان‌پزشکی را که به شکلی تحت درمان قرار دارند، تشکیل می‌دهند. بنابراین نه تنها مخارج درمانی سرسام‌آور است بلکه زبانی که به علت عدم مشارکت اجتماعی و شغلی آن‌ها متوجه جامعه می‌گردد چشمگیر است. بنابراین هر اقدامی در جهت کنترل بیشتر و سریع‌تر بیماری و کاهش یا پیشگیری از عود و یا کاهش دفعات بستری، علاوه بر بهبود پیش‌آگهی، از نظر اقتصادی و اجتماعی نیز مقرون‌به‌صرفه خواهد بود. اسکیزوفرنی بیماری است با نشانه‌های متعدد که بر همه کارکردهای روانی اثر می‌گذارد.

اسکیزوفرنی یکی از مهم‌ترین، شدیدترین و پرهزینه‌ترین بیماری‌های روان‌پزشکی با سیر عموماً مزمن و ناتوان‌کننده است که سبب افت تحصیلی، ناتوانی شغلی، تخریب شخصیت، اختلال در روابط فردی، خانوادگی و اجتماعی مبتلایان می‌گردد. این بیماری تقریباً ۱ درصد جمعیت را مبتلا ساخته و نرخ شیوع و بروز آن در همه‌ی نقاط جهان یکسان است. بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی حدود ۵۰ درصد از کل تخت‌های بیمارستان‌های روانی را اشغال می‌کنند و ۱۶ درصد از کل

^۱ روانپزشک، بیمارستان روانپزشکی رازی، تهران

^۲ دانشیار روانپزشکی، مرکز تحقیقات پسیکوز، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، ولنجک، تهران، (نویسنده مسئول)

^۳ دانشیار روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، ولنجک، تهران

^۴ استادیار روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، ولنجک، تهران

^۵ کارشناس ارشد روانشناسی بالینی، بیمارستان روانپزشکی رازی، تهران

^۶ دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

این نشانه‌ها عمدتاً به دودسته نشانه‌های مثبت مثل هذیان، توهم، رفتار و گفتار غیرعادی و نشانه‌های منفی مثل گوشه‌گیری، انزوا، سخن نگفتن، عدم رسیدگی به امور شخصی تقسیم می‌شود. تلفیقی از عوامل زیستی، روانی و محیطی را در ایجاد بیماری دخیل دانسته‌اند. در نورویولوژی اسکیزوفرنی فرضیه‌های متعددی ارائه شده است و بر اساس آن‌ها نوروترانسمیترهای دوپامین، سروتونین، نوراپی نفرین، گلوتامات و... را در پیدایش بیماری دخیل دانسته‌اند.

با کشف داروهای ضد روان‌پریشی در اوایل دهه ۱۹۵۰ انقلابی در درمان اسکیزوفرنی پدید آمد ولی با مرور زمان مشخص شد که مهم‌ترین مشکل داروهای ضد روان‌پریشی تیپیکال عدم اثربخشی مناسب در علائم منفی اسکیزوفرنی می‌باشد. حتی داروهای ضد روان‌پریشی نسل جدید به‌جز کلوزاپین اثر قابل‌توجهی بر روی علائم منفی اسکیزوفرنی ندارند. داروهای مذکور عمدتاً روی علائم مثبت اثر می‌کردند و بر روی علائم منفی و بخصوص علائم شناختی و کارکرد اسکیزوفرنی تأثیر قابل‌ملاحظه‌ای نداشتند. علائم منفی بیماری اسکیزوفرنی کماکان معضل مهمی است که در ناتوانی و ازکارافتادگی بیماران نقش مهمی بازی می‌کند و پاسخ ضعیف بیماران اسکیزوفرنی به داروهای ضد روان‌پریشی باعث ایجاد انگیزه در محققان در جهت یافتن درمان‌های کمکی به همراه درمان‌های ضد روان‌پریشی شد. از فرضیات مطرح در اتیولوژی و پاتوژنز اسکیزوفرنیا آسیب عصبی ناشی از بیش‌تحریکی اسید گلوتامیک می‌باشد. گلوتامات یک فاکتور رشد سلولی است که می‌تواند نورون‌ها را بیش‌ازحد تحریک کند تا جایی که خاموش شوند. یکی از داروهای موردتوجه در چند سال گذشته ریلوزول می‌باشد که یک داروی آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده NMDA می‌باشد. ریلوزول با بلوک نوعی از کانال‌های سدیم به‌طور غیرمستقیم و با بلوک گیرنده‌های گلوتامات به‌صورت مستقیم اثر گلوتامات بر نورون‌ها را مهار می‌کند. این دارو تأیید FDA برای مصرف در بعضی بیماری‌های نورولوژیک (اسکلروز جانبی آمیوتروفیک موسوم به ALS) به‌عنوان یک داروی نوروپروتکتیو را داشته و در بعضی از اختلالات روان‌پزشکی مثل اختلال افسردگی مقاوم به درمان و اختلال وسواس مقاوم به درمان در کارآزمایی‌های بالینی به‌عنوان درمان کمکی بکار رفته است. بررسی حاضر در این راستا باهدف ارزیابی اثربخشی داروی ریلوزول به‌عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نوع مداوم به‌ویژه اثر آن بر کاهش علائم منفی در یک کارآزمایی بالینی دوسویه کور با کنترل دارونما در عرض هشت هفته می‌باشد.

مواد و روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو بی‌خبر (RCT) با کنترل دارونما بوده که بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نوع مداوم بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR، که به بیمارستان روان‌پزشکی رازی تهران در مدت ۹ ماه (تابستان، پاییز، زمستان ۱۳۹۱) مراجعه کردند و دارای معیارهای ورود به مطالعه و فاقد معیارهای خروج بوده‌اند، شناسایی شده و بر اساس روش تصادفی کردن و بدون اطلاع درمانگر و بیمار در گروه یک و دو قرار گرفتند. گروه اول تحت درمان با ریسپریدون ۶ میلی‌گرم روزانه + ریلوزول ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه و گروه دوم تحت درمان با ریسپریدون ۲ میلی‌گرم سه بار در روز + پلاسبو و کل درمان هشت هفته طول کشید. قبل از شروع درمان و به‌عنوان بررسی پایه (baseline) یا روز صفر، کلیه بیماران از نظر شدت علائم بر اساس معیارهای PANSS و همچنین از نظر عوارض جانبی خارج هرمی بر اساس معیارهای (ESRS) مورد ارزیابی قرار می‌گیرند و سپس درمان شروع شد. پیگیری بیماران در هفته‌های ۸، ۱۶، ۲۴، ۳۲، ۴۰ انجام شد؛ که در این روزها از این بیماران ارزیابی ESRS و PANSS به عمل آمد. در صورت بروز عوارض ناشی از درمان برحسب مورد، اقدام درمانی انجام گرفت. در صورت بروز دیس تونی و پارکینسونیسم روزانه تا حداکثر ۶ میلی‌گرم بی‌پریدن خوراکی و در صورت بروز آکاتیژیا، پروپرانولول با دوز موردنیاز تجویز شد. حجم نمونه، با توجه به مطالعاتی که قبلاً انجام شده و بر اساس فرمول محاسبه حجم نمونه و مقایسه کاهش میانگین عدد Y-BOCS در هفته ۸ نسبت به هفته صفر در دو گروه مشخص شده است که حداقل ۲۰ نفر در هر گروه با لحاظ کردن ده درصد ریزش در نظر گرفته شده است.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: داشتن معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی؛ سن ۱۸ تا ۵۰ سال؛ حداقل بیش از ۲ سال از شروع بیماری گذشته باشد (علائم حاد وجود نداشته باشد)؛ حداقل نمره PANSS بیماران ۶۰ باشد؛ کسب رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران؛ عدم وجود علائم اکستراپیریمیدال.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به بیماری نورولوژیک یا ارگانیک برجسته از نظر بالینی و بررسی‌های CBC, Diff, BUN, Cr, AST, ALT, FBS, TG, CHOL, HDL, LDL, T3, T4, TSH وجود تشخیص ماژور دیگری در محور I بر اساس DSM-IV-TR؛ ضریب هوشی کمتر از ۷۰ بر اساس آزمون‌های استاندارد؛ سابقه مصرف مواد و دارو (به‌جز نیکوتین و کافئین)؛ دریافت ECT در دو هفته گذشته؛ مصرف آنتی سایکوتیک‌های خوراکی در یک هفته گذشته و یا آنتی سایکوتیک طولانی اثر در یک ماه گذشته

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

اطلاعات جمع‌آوری شده توسط برنامه نرم‌افزاری SPSS تحت بررسی قرار گرفتند. پس از تکمیل PANSS و ESRS و چک‌لیست عوارض دارویی در هر بیمار در طول ۸ هفته، داده‌ها به SPSS منتقل و با یک ANOVA دوطرفه اثر دارو و تداخل زمان-دارو مشخص خواهد شد. همچنین در هر گروه یک ANOVA یک‌طرفه و post hoc test انجام خواهد شد.

نتایج

مشخصات جمعیت‌شناسی و داده‌های زمینه‌ای:

۵۸ بیمار از لحاظ ورود به مطالعه بر اساس معیارهای گفته‌شده غربال شدند؛ ۳۰ بیمار به‌صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند (۱۵ بیمار در گروه ریلوزول و ۱۵ بیمار در گروه پلاسبو) و مطالعه را به پایان رساندند. تفاوت آماری معنی‌داری بین داده‌های زمینه‌ای بیماران (سن، جنس، تحصیلات، تأهل، ...) در دو گروه وجود نداشت. (جدول ۲)

در این مطالعه تعداد اپیزودها و سیر بین اپیزود بیماران در نظر گرفته نشده و جزء متغیرها نبود.

مقایسه اثرات درمانی:

علائم منفی:

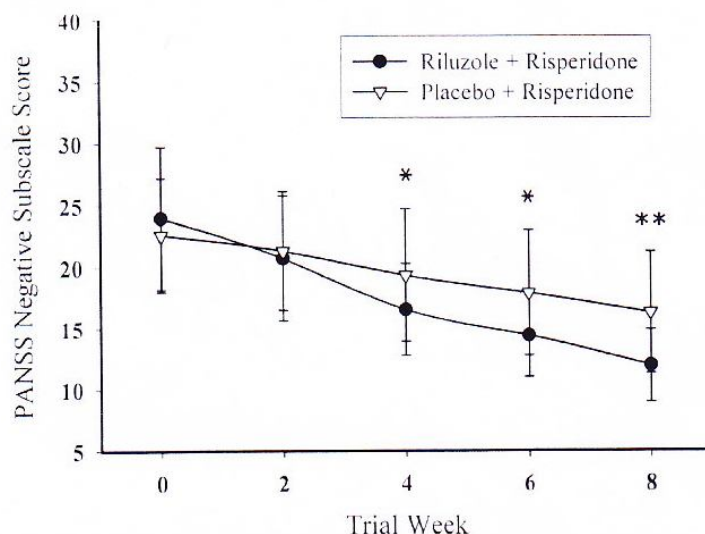
در هفته صفر (بررسی پایه) بین دو گروه از نظر علائم منفی PANSS اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد.

در انتهای کارآزمایی در گروه ریلوزول بهبودی بیشتری در علائم منفی نسبت به گروه پلاسبو نشان داده شد.

[MD(95%CI)= 5.72 (3.17 to 8.26), t(48)=4.52, P<0.001]

یک آنالیز واریانس دوطرفه (Time Treatment interaction) نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در طول ۸ هفته وجود داشته است.

[F(1.95,93.90)=13.74, P<0.001]



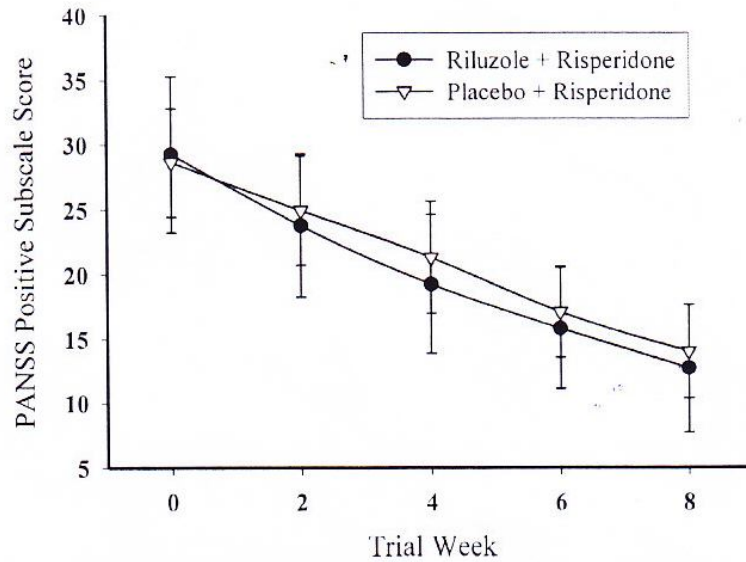
علائم مثبت:

در هفته صفر (بررسی پایه) اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر میزان علائم مثبت مشاهده نشد. بهبودی در نمره مثبت PANSS در هفته ۸ در بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت.

[MD (95%CI)= 1.96 (-1.10 to 5.02), t(48)=1.28, P=0.20]

یک آنالیز واریانس دوطرفه (Time Treatment interaction) نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در طول ۸ هفته وجود نداشته است.

[F(2.16,104.07)=1.50, P=0.22]



علائم مربوط به سایکوپاتولوژی عمومی:

در هفته صفر (بررسی پایه) از نظر علائم مربوط به سایکوپاتولوژی عمومی تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

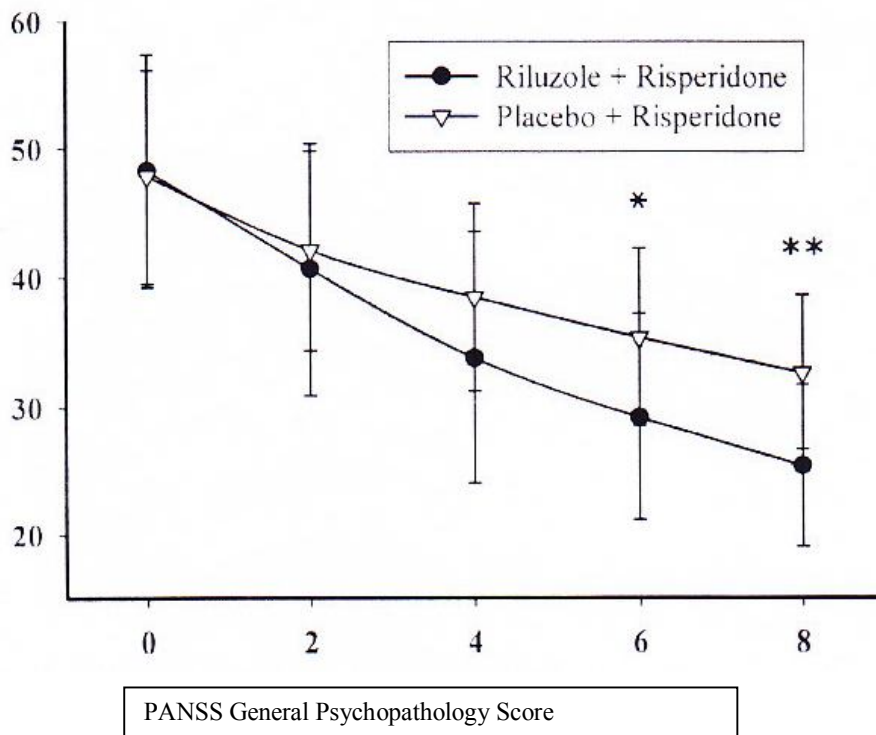
در هفته ۸ درمان بهبودی بیشتر معناداری از نظر علائم مربوط به سایکوپاتولوژی عمومی در گروه ریلوزول نسبت به گروه پلاسبو دیده شد

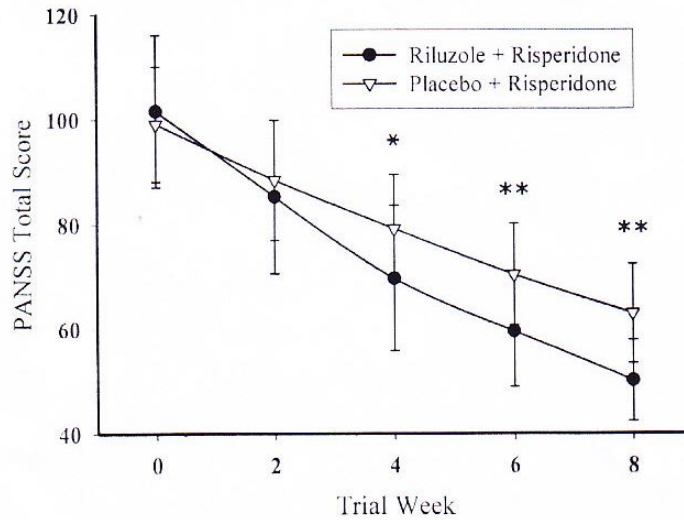
[MD (95%CI)= 7.72 (3.52 to 11.91), t(48)=3.69, P=0.001]

یک آنالیز واریانس دوطرفه (Time Treatment interaction) نشان داد که اختلاف معنی داری بین دو گروه در طول ۸ هفته وجود داشته

است.

[F(1,91,91.85)=9.83 , P<0.001]





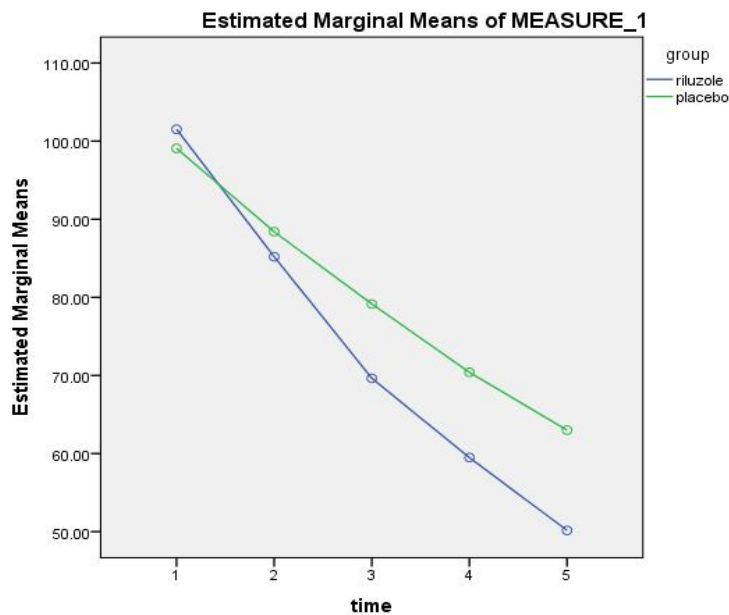
مجموع نمرات PANSS

در هفته صفر (بررسی پایه) اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر مجموع نمرات PANSS مشاهده نشد. در هفته ۸ درمان کاهش معناداری در مجموع نمرات PANSS گروه ریلوزول نسبت به گروه پلاسبو مشاهده شد.

$$[MD (95\%CI)= 15.28 (8.97 \text{ to } 21.58), t(48)=4.87, P<0.001]$$

یک آنالیز واریانس دوطرفه (Time Treatment interaction) نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در طول ۸ هفته وجود داشته است.

$$[F (1.82, 87.85) = 15.85, P< 0.001]$$



مقایسه نمرات HDRS

در هفته صفر (بررسی پایه) اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر نمره HDRS مشاهده نشد. در انتهای مطالعه هفته ۸ درمان کاهش معناداری در نمره HDRS بین دو گروه مورد مطالعه پیدا نشد.

$$[MD (95\%CI)= -0.20 (-1.37 \text{ to } 0.97), t(48)=-0.34, P=0.73]$$

مقایسه نمرات ESRS

در هفته صفر (بررسی پایه) نمرات ESRS بین دو گروه مشابه بود.
در هفته ۸ تفاوت معناداری در نمرات ESRS بین دو گروه مورد مطالعه یافت نشد (جدول ۳).

$$[MD (95\%CI)= 1.24 (-0.81 \text{ to } 3.29), t(48)=1.21, P=0.23]$$

مقایسه عوارض جانبی:

۱۱ عارضه جانبی در طول دوره کارآزمایی بر اساس چک لیست عوارض جانبی دیده شد. شایع ترین شکایات بیماران خواب‌آلودگی روزانه بود. عوارض جانبی بیماران در جدول (۱) زیر آورده شده است:

جدول (۱): عوارض جانبی بیماران

| Side effect | Riluzole + Risperidone | Placebo + Risperidone | P value |
|--------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| Drowsiness, n, % | 8 | 5 | 0.52 |
| Constipation, n, % | 4 | 2 | 0.66 |
| Dizziness, n, % | 7 | 5 | 0.74 |
| Abdominal pain, n, % | 5 | 3 | 0.70 |
| Increased appetite, n, % | 2 | 4 | 0.66 |
| Nausea, n, % | 6 | 3 | 0.46 |
| Headache, n, % | 5 | 3 | 0.70 |
| Dry mouth, n, % | 5 | 2 | 0.41 |
| Cough, n, % | 4 | 2 | 0.66 |
| Decreased appetite, n, % | 2 | 0 | 0.48 |
| Diarrhea, n, % | 5 | 2 | 0.41 |

سمپتوم‌های خارج هرمی که توسط ESRS ارزیابی شد.

بین دو گروه از نظر بروز عوارض جانبی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

جدول (۲): ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی مطالعه بررسی تأثیر Riluzole به‌عنوان درمان کمکی در بهبود علائم منفی در بیماران مبتلا به

اسکیزوفرنی نوع مداوم در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو بی‌خبر با کنترل دارونما

| Variable | Riluzole+Risperidone | Placebo+Risperidone |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Gender, n, % | Female: 21 (84%) Male: 4 (16%) | Female: 22 (88%) Male: 3 (12%) |
| Age, years, mean(SD) | 32.20(6.84) | 33.64(8.00) |
| Marital status, n, % | | |
| Single | 21 (84%) | 17 (68%) |
| Married | 3 (12%) | 6 (24%) |
| Divorced | 1 (4%) | 2 (8%) |
| Level of education, n, % | | |
| Illiterate | 1 (4%) | - |
| Primary school | 13 (52%) | 18 (72%) |
| High school diploma | 9 (36%) | 6 (24%) |
| University degree | 2 (8%) | 1 (4%) |
| Smoking, n, % | 19 (76%) | 16 (64%) |
| Duration of illness, months, mean(SD) | 100.88(69.94) | 88.32(45.93) |
| Risperidone dose, mg/day, mean(SD) | 4.35(0.69) | 4.41(0.51) |

| Type of Schizophrenia, n, % | | |
|-----------------------------|----------|----------|
| Paranoid | 14 (56%) | 13 (52%) |
| Residual | 4 (16%) | 3 (12%) |
| Disorganized | 2 (8%) | 5 (20%) |
| Undifferentiated | 5 (20%) | 4 (16%) |

جدول (۳): میانگین \pm انحراف معیار دو گروه تحت درمان در مطالعه بررسی تأثیر Riluzole به‌عنوان درمان کمکی در بهبود علائم منفی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نوع مداوم در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو بی‌خبر با کنترل دارونما

| Measure | Week | Riluzole+Risperidone | Placebo+Risperidone | P value |
|--|--------|----------------------|---------------------|---------|
| PANSS Negative subscale, mean(SD) | Week 0 | 23.96(5.76) | 22.60(4.61) | 0.36 |
| | Week 2 | 20.72(5.07) | 21.32(4.81) | 0.67 |
| | Week 4 | 16.52(3.77) | 19.32(5.38) | 0.03 |
| | Week 6 | 14.40(3.40) | 17.88(5.11) | 0.007 |
| | Week 8 | 11.92(2.99) | 16.28(4.97) | <0.001 |
| PANSS Positive subscale, mean(SD) | Week 0 | 29.28(6.03) | 28.64(4.19) | 0.66 |
| | Week 2 | 23.80(5.50) | 24.96(4.19) | 0.40 |
| | Week 4 | 19.28(5.39) | 21.36(4.32) | 0.13 |
| | Week 6 | 15.84(4.71) | 17.12(3.55) | 0.28 |
| | Week 8 | 12.72(4.98) | 14.04(3.64) | 0.29 |
| PANSS General psychopathology subscale, mean(SD) | Week 0 | 48.28(9.05) | 47.84(8.30) | 0.85 |
| | Week 2 | 40.68(9.74) | 42.12(7.70) | 0.56 |
| | Week 4 | 33.80(9.75) | 38.48(7.21) | 0.06 |
| | Week 6 | 29.20(8.04) | 35.40(6.86) | 0.005 |
| | Week 8 | 25.40(6.38) | 32.68(5.99) | <0.001 |
| PANSS Total score, mean(SD) | Week 0 | 101.52(14.55) | 99.08(11.06) | 0.50 |
| | Week 2 | 85.20(14.61) | 88.40(11.45) | 0.39 |
| | Week 4 | 69.64(13.86) | 79.16(10.22) | 0.008 |
| | Week 6 | 59.48(10.48) | 70.40(9.71) | <0.001 |
| | Week 8 | 50.16(7.77) | 63.00(9.47) | <0.001 |
| HDRS, mean(SD) | Week 0 | 8.16(1.65) | 7.80(1.77) | 0.46 |
| | Week 8 | 7.92(1.35) | 7.36(1.84) | 0.22 |
| ESRS, mean(SD) | Week 0 | 1.64(3.51) | 1.48(3.54) | 0.87 |
| | Week 1 | 5.56(5.83) | 7.12(6.65) | 0.38 |
| | Week 2 | 8.12(7.35) | 7.68(6.61) | 0.82 |
| | Week 4 | 5.72(3.45) | 7.44(4.65) | 0.14 |
| | Week 6 | 3.32(3.03) | 5.44(3.47) | 0.02 |
| | Week 8 | 1.84(1.51) | 2.92(2.10) | 0.04 |

بحث

می‌باشد. از آنجایی که بهبودی علائم منفی می‌تواند تحت تأثیر بهبودی علائمی همچون علائم افسردگی، علائم مثبت و اکستراپیرامیدال قرار بگیرد، جهت بررسی اثرات درمانی داروها بر روی علائم اولیه منفی باید عوامل مذکور در طی روند مطالعه بهبودی چشمگیری نداشته باشند. در این مطالعه علائم منفی،

این مطالعه اولین کارآزمویی بالینی انجام شده جهت بررسی اثر درمانی ریلوزول در بیماران اسکیزوفرنی می‌باشد. طبق فرضیه اصلی، نشان دادیم که ریلوزول به‌عنوان داروی کمکی با ریسپریدون در درمان علائم منفی بیماران اسکیزوفرنی مؤثر

در صورت حضور بیش از اندازه‌ی گلوتامات در محیط و حوزه‌های سیناپس‌ها، یون‌های کلسیم بیش از حد وارد سلول‌های گلیال می‌گردد که نتیجتاً موجب توکسیستی و احتمالاً مرگ سلولی می‌گردد. مقدم و آدامز در مطالعه‌ی خود نشان دادند که هایپرگلوتاماترژیا در قشر پره فرونتال مغز منتج به علائم شناختی و منفی کاملاً مشابه با علائم دیده‌شده در مراحل مزمن اسکیزوفرنی می‌شود. شواهد دیگر حاکی از نقش درمانی مهار گلوتامات برای علائم شناختی است. به‌طور خلاصه افزایش گلوتامات منجر به کاهش عملکرد قشر پره فرونتال می‌گردد و با توجه به اینکه کاهش عملکرد این منطقه از مغز در ایجاد علائم منفی و شناختی اسکیزوفرنی نقش دارد، پس هرگونه تلاش در جهت کاهش گلوتامات در این حوزه احتمالاً منتج به بهبود علائم مذکور می‌گردد. فرضیه‌ی مذکور در این مطالعه با کمک ریلوزول که یک مهارکننده‌ی رهایش گلوتامات است، تأیید گردید.

اگرچه این کارآزمایی به‌خوبی مؤید نقش اثر درمانی ریلوزول برای علائم منفی می‌باشد، محدودیت‌هایی هم داشت. با توجه به اینکه این کارآزمایی اولین مطالعه در راستای بررسی اثرات درمانی ریلوزول برای بیماران اسکیزوفرنی بود، زمان کارآزمایی کوتاه بود و حجم نمونه کوچکی داشت. ثانیاً علی‌رغم مطالب فوق‌الذکر مبنی بر اثربخشی کاهش گلوتامات در بهبودی علائم شناختی، در این مطالعه علائم شناختی سنجیده نشد؛ و ثالثاً بهتر است جهت بررسی اثرات داروها بر علائم منفی اولیه، بیماران اسکیزوفرنی پیش از ورود به مطالعه stable شده باشند.

در مجموع، در این مطالعه نشان داده شد که ریلوزول به‌عنوان درمان کمکی با ریسپریدون موجب بهبودی چشمگیر و معنی‌دار علائم منفی اولیه‌ی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می‌گردد.

علائم سایکوپاتولوژی عمومی و امتیاز نهایی PANSS به‌طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده‌ی ریلوزول بهبود پیدا کردند. ضمناً تغییر معنی‌داری در بهبود علائم افسردگی، علائم مثبت و اکستراپیرامیدال مشاهده نشد که واضحاً طبق مطالب فوق حاکی از اثر ریلوزول بر علائم منفی اولیه می‌باشد. بر اساس نتایج این مطالعه ریلوزول داروی کم عارضه‌ای می‌باشد که در بهبود علائم منفی بیماران اسکیزوفرنی می‌تواند نقش درمان کمکی را ایفا کند. موارد بسیار نادری از عوارض جانبی ریلوزول به‌صورت گزارش موردی در مطالعات قبلی دیده‌شده که عبارت‌اند از: هیپاتیت حاد، لوکوپنی، مت هموگلوبینمی و پنومونی افزایش حساسیتی. در مطالعه حاضر، بیماران گروه تحت درمان با ریلوزول دارو را به‌راحتی تحمل کردند و هیچ‌یک از عوارض فوق مشاهده نشد. هیچ‌گونه تداخل دارویی میان دو داروی ریلوزول و ریسپریدون مشاهده نشد که احتمالاً به علت مسیرهای مجزای متابولیزه شدن این دو دارو می‌باشد. ریلوزول توسط سیتوکروم P450 و ریسپریدون از طریق CYP1A و CYP2D6 متابولیزه می‌گردد. عمده‌ی عوارض دارویی مشاهده‌شده در گروه ریلوزول عوارض جانبی خفیفی بودند که نیاز به مداخله‌ی جدی یا قطع درمان نداشتند. هیچ‌گونه تفاوت معناداری میان دو گروه از جهت عوارض جانبی مشاهده نشد که این نتایج همسو و تأییدکننده‌ی مطالعات پیشین مبنی بر پروفایل دارویی نسبتاً بی‌خطر ریلوزول می‌باشد.

شواهد بسیاری مؤید نقش گلوتامات و مرگ سلولی ناشی از افزایش گلوتامات در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی می‌باشند. اگرچه عمده‌ی شواهد حامی فرضیه‌ی هایپوگلوتاماترژیک می‌باشند اما مطالعات اخیر مطرح کننده‌ی نقش مخرب هایپرگلوتاماترژیا در ایجاد و پیشرفت بیماری اسکیزوفرنی هستند. گلوتامات موجب ورود یون‌های کلسیم به داخل سلول‌های گلیال مغزی می‌گردد که

References:

- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992;20:1-97.
- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. USA: lippincott Williams & Wilkins; 2009. P.1432-1604.
- Sadock BJ, Sadock VA. synopsis of psychiatry. 10th ed. USA: lippincott Williams & Wilkins; 2007. P:467-497.
- Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock. Synopsis of Psychiatry 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Schizophrenia: etiology and pharmacotherapy. *IDrugs* 2001;4(10):1167-72.
- Lara DR, Souza DO. Schizophrenia: a purinergic hypothesis. *Med Hypotheses* 2000;54(2):157-66.

7. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia--therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 1999;46(10):1388-95.
8. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia--therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 1999;46(10):1388-95.
9. Akhondzadeh S. Pharmacotherapy of schizophrenia: the past, present and future. *Curr Drug Ther* 2006;1:1-7.
10. Möller H-J. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs* 2003;17(11):793-823.
11. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 2001;52:503-17.
12. Adler LE, Cawthra EM, Donovan KA, Harris JG, Nagamoto HT, Olincy A, et al. Improved p50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2005;162(2):386-8.
13. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 1996;347(9013):1425-31.
14. Wokke JH. [Riluzole treatment in amyotrophic lateral sclerosis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140(46):2265-8.
15. Van Kan HJM, van den Berg LH, Groeneveld GJ, van der Straaten RJHM, van Vught PWJ, Lie-A-Huen L, et al. Pharmacokinetics of riluzole: evidence for glucuronidation as a major metabolic pathway not associated with UGT1A1 genotype. *Biopharm Drug Dispos* 2008;29(3):139-44.
16. Sanderink GJ, Bournique B, Stevens J, Petry M, Martinet M. Involvement of human CYP1A isoenzymes in the metabolism and drug interactions of riluzole in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282(3):1465-72.
17. Le Liboux A, Lefebvre P, Le Roux Y, Truffinet P, Aubeneau M, Kirkesseli S, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of riluzole in white subjects. *J Clin Pharmacol* 1997;37(9):820-7.
18. Le Liboux A, Lefebvre P, Le Roux Y, Truffinet P, Aubeneau M, Kirkesseli S, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of riluzole in white subjects. *J Clin Pharmacol* 1997;37(9):820-7.
19. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;4(3):191-206.
20. Remy AJ, Camu W, Ramos J, Blanc P, Larrey D. Acute hepatitis after riluzole administration. *J Hepatol* 1999;30(3):527-30.
21. Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology* 1996;47(6 Suppl 4):S233-41.
22. Du J, Suzuki K, Wei Y, Wang Y, Blumenthal R, Chen Z, et al. The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: relationship to clinical effects in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(4):793-802.
23. Frizzo ME dos S, Dall'Onder LP, Dalcin KB, Souza DO. Riluzole enhances glutamate uptake in rat astrocyte cultures. *Cell Mol Neurobiol* 2004;24(1):123-8.

24. Martin D, Thompson MA, Nadler JV. The neuroprotective agent riluzole inhibits release of glutamate and aspartate from slices of hippocampal area CA1. *Eur J Pharmacol* 1993;250(3):473-6.
25. Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;169(3-4):215-33.
26. Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 2003;40(5):881-4.
27. Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(11):773-86.
28. Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium* 2003;34(4-5):325-37.
29. Danysz W, Parsons CG. Neuroprotective potential of ionotropic glutamate receptor antagonists. *Neurotox Res* 2002;4(2):119-26.
30. Krieger C, Lanius RA, Pelech SL, Shaw CA. Amyotrophic lateral sclerosis: the involvement of intracellular Ca²⁺ and protein kinase C. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17(3):114-20.
31. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997;17(8):2921-7.
32. Jentsch JD, Redmond DE, Elsworth JD, Taylor JR, Youngren KD, Roth RH. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science* 1997;277(5328):953-5.
33. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(3):201-25.
34. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(3):201-25.
35. North WA, Khan AM, Yamase HT, Sporn JR. Reversible granulocytopenia in association with riluzole therapy. *Ann Pharmacother* 2000;34(3):322-4.
36. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007;33(4):1013-22.
37. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32(2):214-9.
38. Murphy BP, Chung Y-C, Park T-W, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006;88(1-3):5-25.
39. Weber G, Bitterman H. Riluzole-induced neutropenia. *Neurology* 2004;62(9):1648.
40. Viallon A, Page Y, Bertrand JC. Methemoglobinemia due to riluzole. *N Engl J Med* 2000;343:665-6.

41. Woolf A, Carstairs SD, Tanen DA: Riluzole-induced methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 2004; 43:294.
42. Cassiman D, Thomeer M, Verbeken E, Robberecht W: Hypersensitivity pneumonitis possibly caused by riluzole therapy in ALS. *Neurology* 2003; 61:1150-1.
43. Borderias-Clau L, Garrapiz-Lopez J, Val-Adan P, Tordesillas-Lia C, Alacera-Lopez A, Bru-Martin JL: Strong suspicion of lung toxicity due to riluzole. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:42-4.
44. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997;17(8):2921-7.

EVALUATING THE EFFICACY OF RILUZOLE ADD-ON THERAPY ON TREATMENT SYMPTOMS OF PATIENTS WITH CONTINUOUS SCHIZOPHRENIA

Hossein Poormahmood¹, Mohammad Reza Khodaie Ardakani^{2}, Farid Fadaie³, Zabihollah Ashtari⁴, Rogaye Maddahifard⁵, Hoda Behjati⁶*

Received: 12 Aug , 2014; Accepted: 26 Oct , 2014

Abstract

Background & Aims: This study was aimed to evaluate the efficacy of riluzole (a glutamate release inhibitor) add-on therapy in the treatment of negative symptoms of patients with chronic schizophrenia.

Materials & Methods: This randomized, double-blind, and placebo-controlled study was conducted on thirty patients with continuous schizophrenia (DSM-IV-TR) that were randomized considering either riluzole (100 mg daily) or placebo in addition to risperidone 6 mg/day for eight weeks. The patients were assessed using positive and negative syndrome scale (PANSS) and extrapyramidal symptom rating scale (ESRS) at baseline, week 4 and 8. Hamilton depression rating scale (HDRS) was used to assess depression at baseline and week 8.

Results: Thirty patients completed the trial. Riluzole group showed a significantly greater improvement on negative subscale than the placebo group at endpoint ($P < 0.001$). The same effect was observed for the total score ($P < 0.001$) and general psychopathology score ($P = 0.001$). However the placebo and riluzole groups did not differ in their reduction of positive symptoms scores. HDRS and ESRS scores and their changes did not differ between the two groups. Frequency of other side effects was similar between the two groups.

Conclusions: Riluzole add-on can reduce the primary negative symptoms of patients with schizophrenia.

Keywords: Glutamate, Riluzole, Negative Symptoms, Schizophrenia

Address: Psychiatry Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran, Tel: +98 2122180012

Email: kh.4518@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2014; 25(10): 873 ISSN: 1027-3727

¹ Psychiatrist, Razi Hospital, Tehran, Iran

² Associate Professor, Psychiatry Department, Psychosis Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran (Correspond Author)

³ Associate Professor, Psychiatry Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor, Psychiatry Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

⁵ Master in Clinical Psychology, Razi Hospital, Tehran, Iran

⁶ Medical Student, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran