

بررسی اثر تقویت دارویی با الانزاپین در اختلال وسواس جبری مقاوم به درمان

دکتر مینا شعبانی^۱، دکتر ابوالفضل قریشی^۱، دکتر نورالدین موسوی نسب^۲

نویسنده مسئول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، گروه اعصاب و روان minashabani1@yahoo.com

دریافت: ۸۷/۶/۲۸ پذیرش: ۸۷/۲/۷

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به شیوع اختلال وسواس جبری (OCD) که در حقیقت چهارمین اختلال شایع روان پزشکی است و علی رغم درمان های خط اول شناخته شده شامل کلومپیرامین و مهارکننده های اختصاصی باز جذب سروتونین، حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد بیماران یا مقاوم به درمان بوده یا پاسخ های رضایت بخشی به درمان نشان نمی دهند. بنابراین هدف این مطالعه تعیین میزان پاسخ به درمان با افزودن الانزاپین در بیماران اختلال وسواسی - جبری مقاوم به درمان بوده است.

روش بررسی: از بیماران با تشخیص اختلال وسواس جبری (طبق طبقه بندی DSM-IV-TR) و تحت درمان با مهارکننده های باز جذب سروتونین (SSRI) با دوز و زمان کافی که پاسخ به درمان نداده بودند (بیماران مقاوم به درمان)، ۴۲ نفر وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۲۰ نفر در گروه درمان قرار گرفتند و داروی الانزاپین با دوز ۱۰-۵ میلی گرم در طی ۶ هفته علاوه بر درمان های قبلی آنها اضافه شد و ۲۲ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. سپس شدت وسواس آنها براساس پرسشنامه ی یل (Y-BOCS)، در شروع و هفته های اول، سوم و ششم مورد سنجش قرار گرفت. ۶ نفر از افراد تحت درمان با الانزاپین به علت عوارض جانبی دارو از ادامه درمان خودداری نموده، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

یافته ها: میانگین نمرات شدت وسواس (Y-BOCS) قبل از مطالعه در گروه درمان $33/6 \pm 5$ و در گروه شاهد $34/8 \pm 3/3$ بود. نمرات شدت وسواس، شش هفته پس از اضافه کردن الانزاپین در گروه درمان $27/1 \pm 6/1$ و در گروه شاهد $34/9 \pm 5/1$ نمره کاهش داشته و این کاهش در هر گروه به طور مجزا معنی دار می باشد ($P < 0.001$)، اما در مقایسه ی تغییرات کاهش اثرات شدت اختلال وسواسی بین دو گروه درمان و شاهد اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P > 0.001$).

نتیجه گیری: یافته های مطالعه ی اخیر نشان دهنده ی عدم تفاوت در تأثیر بخشی الانزاپین در درمان بیماران مبتلا به وسواس و اجبار به عنوان یک داروی کمکی و تقویت کننده ی داروهای موثر در درمان وسواس جبری بود.

واژگان کلیدی: اختلال وسواس جبری - بیماران مقاوم به درمان - الانزاپین - مهارکننده ی بازجذب سروتونین

۱- متخصص اعصاب و روان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- دکترای تخصصی آمار حیاتی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

مقدمه

وسواس به معنی فکر، اندیشه یا حس عود کننده و مزاحم است. برخلاف وسواس (Obsession) که یک فرآیند ذهنی است، اجبار (Compulsion) نوعی رفتار است. اجبار رفتاری آگاهانه، دارای معیار و عودکننده، نظیر شمارش، واریسی، یا اجتناب است (۱).

اختلال وسواسی - جبری [Obsessive Compulsive Disorder (OCD)] چهارمین بیماری روان پزشکی پس از فوبی، اختلالات مرتبط با مواد و اختلال افسردگی عمده است. میزان شیوع مادام العمر اختلال وسواسی - جبری در جمعیت عمومی حدود ۲ تا ۳ درصد است. در میان بزرگسالان احتمال ابتلای مرد و زن به این اختلال یکسان است، ولی در میان نوجوانان، پسرها بیشتر از دخترها دچار اختلال وسواسی - جبری می شوند. میانگین سن شروع این اختلال حدود بیست سالگی و البته در مردها مختصری زودتر (حدود نوزده سالگی) و در زنها کمی دیرتر (حدود بیست و دو سالگی) است (۱). اختلال وسواسی - جبری معمولاً سیری دراز مدت، اما متغیر دارد، در برخی از بیماران به صورت نوسانی و در برخی دیگر به صورت ثابت است (۱).

مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین موثرترین داروی در دسترس برای درمان اختلال وسواسی جبری می باشد (۲). تاثیر کلومپرامین، سیتالوپرام، فلوکسیتین، فلوکسامین، پاروکسیتین و سرتالین برای درمان علائم وسواس و اجبار غیر وابسته به خواص ضدافسردگی شان ثابت شده است (۳-۵). حدود بیست تا سی درصد از بیماران مبتلا به این اختلال بهبود چشمگیر و چهل تا پنجاه درصد بهبود متوسط در علائم خود پیدا می کنند. بیست تا چهل درصد نیز به همان صورت بدحال می مانند، یا حتی علائم آنها بدتر می شود (۱).

اختلال وسواسی - جبری شایع تر از اسکیزوفرنی است و ممکن است سبب ناتوانی شود. فین برگ و همکاران در

مطالعه‌ی خود نشان دادند که ۵۰ تا ۶۰ درصد بیماران به یک بار درمان با مهار کننده‌ی باز جذب سروتونین [Serotonin-Specific Reuptake Inhibitor (SSRI)] پاسخ نمی دهند و ۲۰ تا ۴۰ درصد آنها نیز به چندین انتخاب درمانی ثابت شده به طور موثر پاسخگو نیستند (۶). اختلال وسواسی - اجباری تاثیر زیادی بر عملکرد شخص و همچنین ارتباط او با خانواده و دیگران و نیز بر کیفیت زندگی او می گذارد. سازمان جهانی بهداشت در مطالعه‌ای، اختلال وسواسی - جبری را به عنوان دهمین عامل ناتوانی جهانی مشخص نموده و هزینه‌ی کلی این اختلال در ایالات متحده را حدود هشت بلیون دلار برآورد کرده است (۷).

یکی از روش‌های درمانی در بیماران مقاوم به درمان، اضافه کردن الانزاپین (Olanzapine) به داروهای ضد وسواس بیماران می باشد. فرانکو در تحقیق خود نشان داد که اضافه کردن الانزاپین به SSRI در درمان بیماران OCD وقتی که درمان آنها با شکست مواجه می شود، موفقیت آمیز می باشد (۸). بیستریسکی و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود، موثر بودن الانزاپین در درمان کوتاه مدت بیماران OCD مقاوم به درمان را نشان دادند (۹). اما بلاچ و همکاران نشان دادند که الانزاپین در بیماران اختلال وسواسی - اجباری مقاوم به درمان موثر نمی باشد (۱۰). در این مطالعه ما بر آن شدیم تا تاثیر اضافه کردن الانزاپین به داروهای ضد وسواس را در بیماران مقاوم به درمان استان زنجان مورد مطالعه قرار دهیم.

روش بررسی

در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور، ۴۲ نفر از بیماران بستری و سرپایی مراجعه کننده به کلینیک تخصصی دانشگاه که شرایط لازم را داشته، وارد مطالعه شدند. معیار تشخیصی بیماری اختلال وسواسی - اجباری آنها بر اساس ملاک‌های DSM-IV-TR بوده است. از تعداد ۴۲ نفر واجد شرایطی که وارد مطالعه شدند پس از انتخاب تصادفی، تعداد

وضعیت شدت وسواس افراد را نشان داد. بیمارانی که نمرات بالاتری کسب کردند، شدت وسواس بیشتری داشتند (۱۱). پرسشنامه‌ی YBOCS در دو گروه قبل از شروع مطالعه، و نیز در هفته‌ی اول، هفته‌ی سوم و هفته‌ی ششم پس از درمان برای کلیه‌ی بیماران تکمیل گردید. بیمارانی که کاهش حداقل ۵۰ درصدی در نمره‌ی YBOCS داشتند، به‌عنوان پاسخ کامل به درمان و بیمارانی که کاهش بین ۲۵ تا ۵۰ درصدی در نمره‌ی YBOCS را نشان دادند، به‌عنوان پاسخ نسبی به درمان در نظر گرفته شد. در تجزیه و تحلیل نتایج، نرمال بودن نمرات شدت وسواس با استفاده از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت و برای تحلیل داده‌ها، ابتدا میانگین و انحراف معیار نمرات شدت وسواس قبل و بعد از درمان در هر گروه از آزمون t زوجی مقایسه شد. از آزمون t مستقل نیز برای مقایسه‌ی میانگین اختلاف نمرات قبل و بعد از درمان در دو گروه استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه در دو گروه نشان داد از لحاظ جنس، سن و طول مدت زمان بیماری اختلال وسواس جبری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۱).

۲۰ نفر در گروه درمان و ۲۲ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. در طی مطالعه ۶ نفر از افراد گروه درمان به علت عوارض جانبی از ادامه‌ی مطالعه صرفه‌نظر نمودند.

به کلیه‌ی بیماران قبل از ورود به مطالعه اطلاعات لازم داده شد و رضایت نامه‌ی کتبی تکمیل گردید. پروتکل این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق در دانشگاه علوم پزشکی زنجان تایید شد. بیماران به صورت تصادفی یک در میان در دو گروه درمان و کنترل قرار گرفتند. در گروه درمان برای بیماران داروی الانزاپین با دوز ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در طی ۶ هفته به درمان‌های قبلی اضافه شد و در گروه کنترل فقط داروهایی که شامل SSRI (فلوکستین، فلووکسامین، سیتالوپرام) بوده و از قبل دریافت می‌کردند، ادامه پیدا کرد. بیماران از نظر بیماری وسواس به صورت کلینیکی ارزیابی شده و شدت وسواس آن‌ها براساس پرسش‌نامه‌ی YBOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)، مورد سنجش قرار گرفت. پرسشنامه‌ی مذکور با ده سؤال در دو بخش عمده، معیارهای افکار وسواسی (پنج سؤال) و معیارهای اعمال اجباری (پنج سؤال) طراحی شده بود. سؤالات پرسشنامه براساس مقیاس پنج درجه‌ای لیکرت در قالب پاسخ‌های خیلی شدید، شدید، متوسط، خفیف و تحت بالینی طراحی و به صورت نمرات پنج تا یک نمره‌گذاری شد. جمع نمرات کسب شده از آزمون فوق

جدول ۱ - مشخصات دموگرافی افراد مورد مطالعه

P-value	گروه شاهد	گروه درمان	جنس
۰/۵۳	۱۷ (۷۷/۳ درصد)	۱۲ (۸۵/۷ درصد)	زن
	۲ (۲۲/۷ درصد)	۲ (۱۴/۳ درصد)	مرد
* ۰/۷۷	* ۳۲/۳ (۱۰)	* ۳۱/۴ (۷/۶)	سن
* ۰/۲۲	* ۵/۷ (۴/۹)	* ۷/۹ (۵/۸)	طول مدت بیماری

* مقادیر میانگین (انحراف معیار) است.

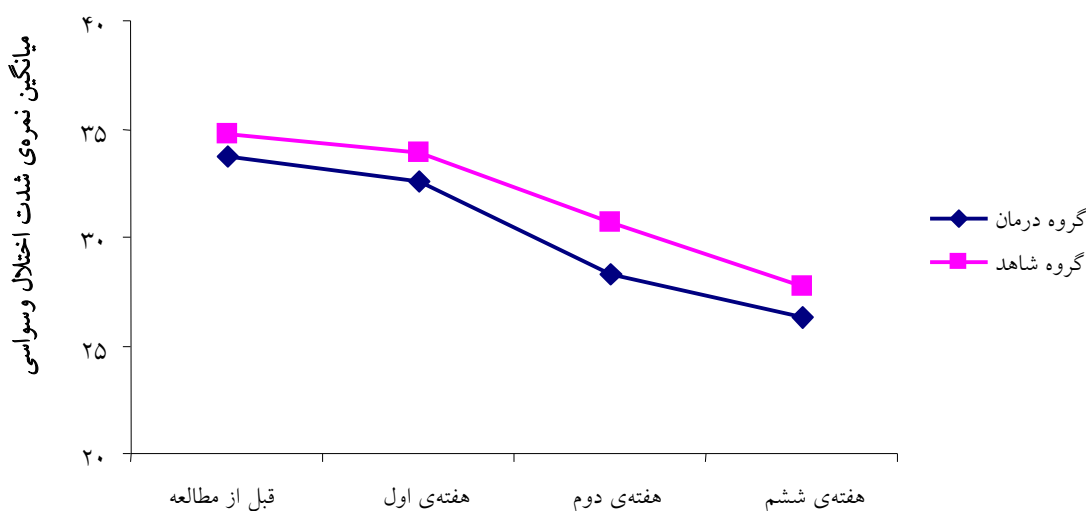
جهت آنالیز داده‌ها، ابتدا نرمال بودن نمرات شدت وسواس بر اساس پرسشنامه‌ی مربوطه بدست آمد. با استفاده از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف مورد بررسی قرارگرفت و نشان داد که دارای توزیع نرمال می‌باشند. میانگین نمرات شدت وسواس Y-BOCS قبل از مطالعه در گروه درمان $33/6 \pm 5$ و در گروه شاهد $34/8 \pm 3/6$ بود که با استفاده از آزمون t مستقل اختلاف معنی‌دار آماری نشان نداد ($p = 0/222$). این مسئله نشان دهنده‌ی مشابه بودن شدت اختلال وسواسی در دو گروه مورد مطالعه بود. با استفاده از آزمون t زوجی، مقایسه‌ی میانگین نمرات شدت

وسواس قبل از مطالعه با میانگین این نمرات در هفته‌های اول و سوم و ششم در دو گروه، نشان داد که بین قبل و بعد از مطالعه بهبودی حاصل شده بود، به طوری که پس از گذشت شش هفته نمرات شدت وسواس در گروه درمان $27/7 \pm 5$ و در گروه شاهد نیز $26/3 \pm 8/2$ نمره کاهش داشته، این کاهش در هر گروه به طور مجزا معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.001$)، اما در مقایسه‌ی تغییرات کاهش نمرات شدت اختلال وسواسی بین دو گروه درمان و شاهد اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲ و نمودار ۱).

جدول ۲: مقایسه‌ی میانگین نمرات Y-BOCS قبل و بعد از مطالعه در دو گروه مورد مطالعه

قبل از مطالعه	هفته‌ی اول	هفته‌ی سوم	هفته‌ی ششم
گروه درمان	$33/6 \pm 5$	$32/6 \pm 4/8$	$27/7 \pm 5$
گروه شاهد	$34/8 \pm 3/6$	$33/9 \pm 3/5$	$26/3 \pm 8/2$

* مقادیر میانگین $\pm$ انحراف معیار است.



نمودار ۱: مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی اختلال شدت وسواسی قبل و بعد از درمان در دو گروه

شد و در دو گروه مقایسه گردید. نتایج حاصل، اختلاف معنی‌دار آماری را بین آنها نشان نداد (جدول ۳).

از طرف دیگر نتایج به صورت کیفی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مورد درصد بهبودی هفته‌ی ششم نسبت به قبل از شروع درمان اندازه‌گیری

جدول ۳- مقایسه‌ی میزان بهبودی در دو گروه مورد مطالعه

گروه درمان	گروه شاهد	جمع
بهبودی کامل	۲ (۴/۵ درصد)	۳ (۸/۳ درصد)
بهبودی نسبی	۴ (۲۸/۶ درصد)	۸ (۲۵/۰ درصد)
عدم پاسخ به درمان	۱۶ (۵۷/۱ درصد)	۲۴ (۶۶/۷ درصد)

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان‌دهنده‌ی عدم تفاوت در تاثیر بخشی‌الانزاپین در درمان بیماران مبتلا به وسواس و اجبار به عنوان یک داروی کمکی و تقویت کننده‌ی داروهای موثر در درمان وسواس و اجبار می‌باشد. نتایج به دست آمده در این مطالعه بر خلاف نتایج چندین مطالعه‌ی قبلی، که تأیید کننده‌ی اثر نسبی‌الانزاپین در درمان بیماران بوده‌اند، این اثر را ثابت نکرد. از این مطالعات می‌توان به مطالعه‌ی فرانکو (۸)، بیستریسکی (۹) ویز (۱۲)، آمیکو (۱۳)، بوگتو (۱۴)، گوران (۱۵) و شجاع شفتی (۱۶) اشاره کرد. اما نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر در راستای مطالعه‌ی سیستماتیک انجام شده توسط بلوچ و همکاران می‌باشد. در این مطالعه عدم تأثیر الانزاپین در درمان بیماران اختلال وسواسی-اجباری مقاوم به درمان به اثبات رسید. در آن مطالعه، نیمی از بیماران با OCD مقاوم به درمان با SSRI پاسخ معنی‌دار به تقویت دارویی آنتی‌پسپیکوزها (ضد جنون) نشان دادند. همچنین مدارک کافی در جهت تاثیر اثر بخشی هالوپریدول و رسپریدون وجود داشته ولی مدارکی به نفع موفق بودن درمان کمکی با الانزاپین و کوئتیاپین وجود نداشته است (۱۰). در مطالعات انجام شده، تعریف یکسانی

برای پاسخگویی یا مقاومت در بیماران OCD درمقایسه با سایر بیماری‌ها وجود نداشت. ویز و همکاران ۵۰ درصد کاهش در YBOCS به عنوان کات‌آف (cut off) در پاسخ گویی (۱۲) هک داگل و همکاران ۳۵ درصد (۳) فرانکو ۲۵ درصد (۸) را تحت این عنوان معرفی نمودند. علت این تفاوت‌ها را می‌توان به طول مدت مطالعه، نوع SSRI استفاده شده و معیار پاسخگویی نسبت داد. عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی و افزایش وزن دلیل انصراف بعضی از بیماران از مطالعه بوده است این دلایل با مطالعات قبلی هم خوانی دارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالای اختلالات وسواسی-جبری و عدم پاسخ دارویی در درصد بالایی از بیماران به داروهای شناخته شده‌ی خط اول در این تحقیق، پیشنهاد می‌شود تحقیقات بعدی با اقدامات درمانی دیگر شامل داروهای جدیدتر شناخته شده‌ی این دسته دارویی مثل ضد جنون‌ها یا دسته دیگر داروها انجام شود.

منابع

- 1- Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005.
- 2- Kaplan G, Sadock VA. Comprehensive Text book of psychiatry. Philadelphia: Williams and wilkins; 2005.
- 3- Mcdougale Cj, Gordman wk, Price LH. The pharmaco-therapy of obsessive-compulsive disorder. *Pharmopsychiatry*. 1993; 26: 24-9.
- 4- Hollander E, Kaplan A, allen, Cartwright C. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000; 23: 643-56
- 5- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46:36-44.
- 6- Fienberg NA, Bullock T, Montgomery DB, Montgomery SA. Serotonin reuptake inhibitors are the treatment choice in obsessive compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992; 7: 43-7.
- 7- Lopez L, Murry M, The global burden of disease, World health organization, 1996, Available from URL: <http://www.who.int/entity/quantifying/ehimpacts/publications/en/9241546204/ref.pdf>.
- 8- Francobandiera G. Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry*. 2001; 46: 356-8.
- 9- Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, et al. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 565-8.
- 10- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A Systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol psychiatry*. 2006; 11: 622-32.
- 11- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale Brown obsessive compulsive scale: development, use, and reliability. *Arch Gen psychiatry*. 1989; 46: 1006-11.
- 12- Weiss EL, Potenza MN, Mc Dougle CJ, Epperson CN. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-Label case series. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 524-7.
- 13- D'Amico G, Muscatello MR, Pandolfo G, Dirosa AE, Zoccali R, La Torre D. Olanzapine augmentation of paroxetine- refractory obsessive-compulsive disorder, *Prog NeuroPsycho pharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 619-23.
- 14- Bogettof, Maina G, Pessina E, Albert u. 8-week, Single- blind, randomized trial comparing versus olanzapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder, *Eur NeuroPsychoPharmacol*. 2008; 18: 364-72.
- 15- Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant

obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 514-7.

16- Shoja Shafte S. Olanzapine addition to fluvoxamine in patient with treatment-resistant

obsessive-compulsive disorder. *JMSR*. 2007; 2: 25-7.

Olanzapine Augmentation Therapy in Patients with the Obsessive-Compulsive Disorder Resistant to Treatment

Shabani M¹, Ghoreishi SA¹, Mousavinassab N²

¹Dept. of Psychiatry Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

²Dept. of Social Medicine, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Corresponding Authors: Shabani M. Dept. of Psychiatry Medicine, Zanjan University of Medical sciences, Zanjan, Iran.

Email: minashabani1@yahoo.com

Received: 18 Sep 2008

Accepted: 27 Apr 2009

Background and Objective: Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is the fourth prevalent psychiatric disorder. Despite the known first line therapies including Clomipramin and Specified Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), 40% to 50% of the patients are either resistant to treatment or do not show enough response. On the other hand, some of the previous studies have shown a positive effect of Olanzapine augmentation therapy in the OCD patients but, some studies have not confirmed such effects. Therefore, we added the Olanzapine to the medical regimen of the OCD patients and studied the effectiveness of this intervention.

Materials and Methods: Forty two patients with OCD according to DSM-IV-TR who were resistant to treatment with SSRI were entered to the study. 20 patients in the study group were taken 5-10 mg Olanzapine in addition to their previous drug regimen for six weeks. 22 patients in the control group received the above mentioned drug regimen without Olanzapine. Then, in order to evaluate the severity of disorder, the Yale-Brown test was done at the first, third and the sixth weeks after the study. 6 patients were withdrawn from the study because of the complications of the Olanzapine.

Results: YBOCS score in the treatment group was 33.6 ± 5 and in the control group was 34.8 ± 3.3 . After Olanzapine augmentation therapy the score decreased to a mean of 7.2 ± 6.1 in the treatment group and 7.1 ± 5.9 in the control group. However, there was no significant statistical difference between the two groups ($P > 0.001$).

Conclusion: The findings of this study showed that Olanzapine as augmentation, supplemental and strengthening therapy has a neutral effect in OCD patients.

Key words: *Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), Olanzapin, Specified Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)*