

## مقایسه اثر هالوپریدول عضلانی و لورازپام خوراکی با رسپریدون

### و لورازپام خوراکی در درمان بی‌قراری حاد روان‌پریشانه

دکتر حمید طوفانی<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه بهدانی<sup>۲</sup>، دکتر محمدرضا فیاضی بردبار<sup>۲</sup>، دکتر علی منطقی<sup>۲</sup>

#### چکیده

باتوجه به شیوع بالای تعداد افرادی که با بی‌قراری روان‌پریشانه (سایکوتیک) به مراکز فوریت‌های روان‌پزشکی مراجعه می‌کنند یافتن درمانی که موثر و با عارضه کمتر باشد، بسیار مطلوب است. نظر به گزارش‌هایی که در جهان در مورد اثربخشی داروهای ضدروان‌پریشی نامعمول (آتیپیک) حتی به صورت خوراکی در کنترل بی‌قراری روان‌پریشانه وجود دارد، محققین بر آن شدند که اثر رسپریدون خوراکی (یک داروی ضدروان‌پریشی نامعمول) را با هالوپریدول تزریقی (داروی ضدروان‌پریشی معمول)، همراه با لورازپام در کنترل این بیماری بسنجند. بدین منظور، ۶۰ بیمار مراجعه‌کننده به مرکز فوریت بیمارستان روان‌پریشی ابن‌سینا مشهد که با تابلوی بی‌قراری روان‌پریشانه آمده بودند و سابقه بیماری جسمی، تشنج، حاملگی، سوء مصرف مواد و اختلال مشخص رشدی نداشتند، به طور تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه هالوپریدول تزریقی (۵ میلی‌گرم) به علاوه لورازپام خوراکی (۲ میلی‌گرم) و به گروه دوم رسپریدون و لورازپام خوراکی هرکدام ۲ میلی‌گرم داده شد. بهبود علائم با توجه به نمره ۵ زیرگروه معیار پانس (PANSS) (خصوصیت، عدم همکاری، رفتار توهمی، کنترل ضعیف تکانه و هیجان‌زدگی) در بدو مراجعه و ۳۰ و ۶۰ بعد از دارو سنجیده شد و میزان بهبود هر گروه در موارد فوق با آزمون تی ( $\alpha = 0/05$ ) مقایسه گردید. هر دو گروه در نمره کلی پانس و در هر پنج زیرگروه، به طور معنی‌دار بهبود نشان دادند ( $P < 0/001$ ). مقایسه نمره کلی بهبود و نمره هر ۵ زیرگروه در دو گروه تحت درمان تفاوت معنی‌داری نشان نداد. ۳ نفر از هر دو گروه به دریافت داروی مجدد بعد از یک ساعت نیاز داشتند. متوسط زمانی که بعد از دریافت دارو تا به خواب رفتن بیماران بود، در گروهی که هالوپریدول عضلانی و لورازپام خوراکی گرفتند ۶۰ دقیقه (با انحراف معیار ۳۳ دقیقه) و در گروهی که رسپریدون و لورازپام خوراکی گرفتند، ۵۵ دقیقه (با انحراف معیار ۳۴ دقیقه) بود. همانگونه که در تحقیقات دیگر نیز آمده است، درمان خوراکی رسپریدون به همراه لورازپام تاثیر مساوی با هالوپریدول عضلانی و لورازپام خوراکی در کنترل علائم حاد بی‌قراری روان‌پریشانه دارد.

واژه‌های کلیدی: بی‌قراری روان‌پریشانه، داروهای ضدروان‌پریشی نامعمول، رسپریدون، PANSS

۱- استادیار روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، نشانی: مشهد، میدان هر عاملی، جنب نقلیه آستان قدس، مرکز آموزش روان‌پزشکی و بیمارستان ابن‌سینا، نمابر: ۰۵۱۱-۷۶۴۰۱۴۰

۲- استادیار روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## مقدمه

تعداد افرادی که با بی‌قراری روان‌پریشانه<sup>۱</sup> به مراکز فوریت‌های روان‌پزشکی و سایر مراکز مراجعه می‌کنند، بسیار زیاد است (۲۰۱). صرف نظر از نوع روان‌پریشی و تدبیری که برای درمان علائم روان‌پریشانه بیمار انجام خواهد شد، لازم است سریعاً برای درمان بی‌قراری وی نیز تصمیمی اتخاذ گردد. زیرا احتمالاً بیماران در این مرحله به خود، دیگران و محیط اطراف آسیب می‌رسانند. درمان سنتی که به این منظور صورت می‌گرفته است به وسیله داروهای ضدروان‌پریشی معمول مثل هالوپریدول، داروهای بنزودیازپین و ترکیب این دو بوده است. اثربخشی این نوع درمان‌ها قبلاً تایید شده است (۷-۲). اما وجود داروهای ضدروان‌پریشی نوین و اثربخشی آنها بر بی‌قراری حاد نیز اخیراً مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به نیمرخ بهتر عوارض این داروها، در صورت اثربخشی بر بی‌قراری حاد می‌توانند جایگزین خوبی برای درمان سنتی باشند. به همین دلیل محققین تصمیم گرفتند که اثرات هالوپریدول عضلانی و لورازپام را با رسپیریدون و لورازپام خوراکی در بیماران بی‌قرار روان‌پریش مقایسه نمایند.

## مواد و روش‌ها

برای مقایسه اثرات دو رژیم درمانی (آپول هالوپریدول ۵ میلی‌گرم به علاوه لورازپام خوراکی ۲ میلی‌گرم با رسپیریدون ۲ میلی‌گرم و لورازپام ۲ میلی‌گرم، هر دو به صورت خوراکی)، محققین در طی یک کارآزمایی بالینی باز<sup>۲</sup> ۶۰ مراجعه‌کننده به مرکز فوریت‌های روان‌پزشکی بیمارستان ابن‌سینا مشهد را که به علت بی‌قراری روان‌پریشانه بستری شده بودند، بدون توجه به نوع تشخیص به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم کردند. عواملی که باعث عدم پذیرش بیماران به عنوان نمونه

تحقیق می‌شدند شامل بیماری جدی جسمی قبلی، حاملگی، وابستگی به مواد مخدر و وجود اختلال مشخص رشدی بود. به علت عوارضی که داروها برای این نوع بیماران داشتند و یا واکنش متفاوتی که این بیماران نسبت به بیماران روان‌پریش ایدیوپاتیک با داروها داشتند در این مطالعه از نمونه‌ها کنار گذاشته شدند. تمام بیماران در ابتدای ورود به بیمارستان از سوی روان‌پزشک و یا دستیار روان‌پزشکی سال آخر ویزیت می‌شدند و در صورت وجود بی‌قراری روان‌پریشی و فقدان عوامل کنارگذارنده فوق، پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات جمعیت‌شناختی و تعداد بستری شدن قبلی برای آنها تکمیل می‌شد. سپس در مورد ۵ زیرگروه از مقیاس ارزیابی علائم مثبت و منفی پانس<sup>۳</sup> (PANSS) که در ارتباط با رفتارهای بی‌قراری روان‌پریشانه بود، ارزیابی صورت می‌گرفت. این مقیاس برای ارزیابی مثبت و منفی بیماران خصوصاً بیماران روان‌پریش به کار می‌رود (۸). در این تحقیق پنج زیرگروه از این تست که علائم بی‌قراری را ارزیابی می‌کردند برای بیماران تکمیل می‌شد. این زیرگروه‌ها شامل هیجان‌زدگی<sup>۴</sup>، رفتار توهمی<sup>۵</sup>، عدم همکاری<sup>۶</sup>، خصومت<sup>۷</sup> و کنترل ضعیف تکانه<sup>۸</sup> هستند. هر کدام از این علائم طی یک معیار درجه‌بندی ۷ مرحله‌ای که بالینگر در بیمار مشاهده می‌کند پرمی‌شوند و وابسته به گزارش و ارزیابی خود بیمار نیستند. آنگاه بیماران به طور تصادفی در دو گروه تقسیم می‌شدند. به گروه یک تزریق هالوپریدول ۵ میلی‌گرم صورت می‌گرفت و همزمان یک عدد قرص لورازپام ۲ میلی‌گرم خورنده می‌شد. به گروه دوم نیز همزمان ۲ میلی‌گرم لورازپام به همراه ۲ میلی‌گرم رسپیریدون

<sup>۳</sup> Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)

<sup>۴</sup> Excitement

<sup>۵</sup> Hallucinatory

<sup>۶</sup> Uncooperative

<sup>۷</sup> Hostility

<sup>۸</sup> Impulsiveness

<sup>۱</sup> Psychotic agitation

<sup>۲</sup> Open clinical trial

زیرگروه پانس معادل ۲۸/۸۳ با انحراف معیار ۳/۸ بود که این میانگین در دقیقه ۳۰ به ۱۲/۱۶ با انحراف معیار ۹/۷، و بعد از ۶۰ دقیقه به ۳/۹۳ با انحراف معیار ۷/۵ رسید. براساس آزمون تی هم بعد از ۳۰ دقیقه ( $t=۸/۶۱$  و  $P<۰/۰۰۱$ ) و هم بعد از ۶۰ دقیقه ( $t=۱۴/۵۶$  و  $P<۰/۰۰۱$ ) بهبود معنی داری در نمره پانس آزمودنی‌ها دیده می‌شود (جدول ۱).



نمودار ۱: گروه‌های تحت درمان به تفکیک جنسیت

جدول ۱: نمره کلی پنج زیرگروه پانس در بیماران، در زمان‌های تحت بررسی

نمره	هالوپریدول عضلانی + رسپیریدون خوراکی	
	میانگین	انحراف معیار
۳۰ دقیقه	۲۵/۳	۶/۱۵
	۲۸/۸۳	۳/۸
۶۰ دقیقه	۱۰/۶	۱۵/۷
	۱۲/۱۶	۹/۷
۲۰ دقیقه	۴/۲۶	۸/۰۸
	۳/۹۳	۷/۵

در مورد هریک از زیرگروه‌های مورد بررسی نیز کسانی که تحت درمان با هالوپریدول و لورازپام قرار گرفتند، بعد از ۳۰ و ۶۰ دقیقه بهبود معنی داری در نمره‌هایشان نشان دادند ( $P<۰/۰۰۱$ ). در جدول ۲ تغییرات ذکر شده را مشاهده می‌کنید.

خوراکی داده می‌شد. در صورت نیاز بیمار، رژیم دارویی فوق هر یک ساعت قابل تکرار بود و تعداد تکرار دارو نیز در پرونده بیمار ثبت می‌شد.

پنج زیرگروه مقیاس پانس بعد از ۳۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه به دنبال مصرف دارو نیز ارزیابی و ثبت می‌گردید. همچنین مدت زمانی که طول می‌کشید تا بیمار به خواب رود (اگر بیمار خواب‌آلود می‌شد) نیز در پرونده بیمار ثبت می‌شد. در طی ۲۴ ساعت بعد از اولین دریافت دارو پرسنل پرستاری بیمارستان، بیمار را از نظر بروز عوارض دارویی البته به صورت بالینی تحت نظر داشتند.

بعد از تکمیل پرسشنامه‌ها و مطالب فوق‌الذکر، میزان تغییر نمرات زیرگروه‌های مختلف پانس و مجموع آن در دو گروه تحت بررسی با استفاده از آزمون تی با یکدیگر مقایسه شدند. همچنین میزان عوارض و زمان به خواب رفتن نیز با این آزمون در دو گروه تحت بررسی قرار گرفت. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد بود ( $\alpha=۰/۰۵$ ).

#### یافته‌ها

بیماران تحت درمان با هالوپریدول عضلانی و لورازپام شامل ۱۶ بیمار زن و ۱۳ بیمار مرد بودند. به خاطر اشتباه درمانگران، جنسیت یک بیمار نیز ثبت نشده بود. این گروه به طور متوسط ۱/۹۴ بار قبلاً در بیمارستان روان‌پزشکی بستری شده بودند. همچنین گروهی که با رسپیریدون و لورازپام درمان می‌شدند شامل ۱۴ مرد و ۱۵ زن بودند. در این گروه نیز جنسیت یک بیمار ثبت نشده بود. به طور متوسط ۱/۹۷ بار سابقه بستری در این گروه مشاهده شد. از نظر جنسیت و تعداد دفعات بستری تفاوتی در دو گروه مشاهده نشد. نمودار یک، گروه‌های تحت درمان را به تفکیک جنسیت نشان می‌دهد.

در گروهی که با هالوپریدول و لورازپام تحت درمان قرار گرفتند در ابتدای مراجعه میانگین نمره کلی آنان در پنج

جدول ۲: نمرات پنج زیرگروه پانس در زمان‌های تحت بررسی

گروه + زمان	کنترل ضعیف تکانه	هیجان‌زدگی	عدم همکاری	خصوصیت	رفتار توهمی
هالوپریدول + لورازپام - ۰	۵/۶	۵/۸۶	۵/۸۳	۶/۱	۵/۴۶
هالوپریدول + لورازپام - ۳۰	۲/۳۳	۲/۲	۲/۳	۲/۷	۲/۳۳
هالوپریدول + لورازپام - ۶۰	۱/۴۹	۱/۴۳	۱/۴۲	۱/۷۷	۱/۶
رسپیریدون + لورازپام - ۰	۴/۶۳	۴/۹۶	۵/۴	۵/۲۳	۵/۰۶
رسپیریدون + لورازپام - ۳۰	۱/۹	۲/۰۶	۲/۲	۲/۰۶	۲/۳۶
رسپیریدون + لورازپام - ۶۰	۰/۷۳	۰/۸۳	۰/۹۳	۰/۹۳	۰/۸۳

جدول ۳: مقایسه میزان بهبود براساس نمرات پانس بادورژیم درمانی

P	T	زمان	
NS	۰/۹۶	۳۰	کنترل ضعیف
$0.05 < P < 0.1$	۱/۷۳	۶۰	
NS	۱/۲۵	۳۰	هیجان‌زدگی
$0.05 < P < 0.1$	۱/۹۸	۶۰	
NS	۰/۵۱	۳۰	عدم همکاری
NS	۱/۴۶	۶۰	
NS	۰/۳۴	۳۰	خصوصیت
NS	۱/۶۷	۶۰	
NS	۰/۶۳	۳۰	رفتار توهمی
NS	۰/۵۹	۶۰	

NS: Non significant

از هر گروه بیماران ۳ نفر به علت عدم کنترل بی‌قراری به یک دوز دارو اضافی بعد از یک‌ساعت نیاز پیدا کردند. در طی ۲۴ ساعت بعد از دریافت دارو هیچ کدام از بیماران عارضه جدی را گزارش نکردند.

### بحث

همان‌طوری که در مبحث نتایج عنوان شد ترکیب رسپیریدون و لورازپام، آن‌هم به صورت خوراکی اثرات قابل مقایسه‌ای با درمان سنتی هالوپریدول عضلانی به همراه بنزودیازپین‌ها در درمان بی‌قراری حاد روان‌پریشانه دارند.

مقایسه میزان بهبود نمره کلی پانس با استفاده از آزمون تی در دو گروه تحت درمان نشان می‌دهد که هر دو روش درمان به یک اندازه در کاهش بی‌قراری روان‌پریشانه مؤثر هستند. این تاثیر برابر، هم بعد از ۳۰ دقیقه ( $P > 0.1$  و  $t = 0.95$ ) و هم بعد از ۶۰ دقیقه ( $P > 0.1$  و  $t = 1.6$ ) مشاهده شد.

این مقایسه که برای هریک از زیرگروه‌های پنجگانه پانس مورد بررسی قرار گرفت نیز تفاوت معنی‌داری را در میزان بهبود با دو رژیم دارویی نشان نداد (جدول ۳). البته مقایسه نمرات خصوصیت، هیجان‌زدگی، کنترل ضعیف تکانه و جمع کلی نمرات قبل از درمان در دو گروه تفاوت داشتند و فقط در نمره رفتار توهمی و عدم همکاری نمره در دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد.

مدت زمانی که بیماران بعد از دریافت دارو به خواب می‌رفتند، نیز در هر دو گروه محاسبه شد. در گروهی که تحت درمان با هالوپریدول عضلانی و لورازپام خوراکی بودند میانگین زمان بخواب رفتن بیماران بعد از دریافت دارو ۶۰ دقیقه با انحراف معیار ۳۳ دقیقه بود. این میزان در گروه دوم (درمان با رسپیریدون و لورازپام) معادل ۵۵ دقیقه با انحراف معیار ۳۴ دقیقه بود. مقایسه این میانگین‌ها با آزمون تی تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد. البته در هر دو گروه دو نفر به علت فاصله زیادی که بین دریافت دارو و به خواب رفتنشان وجود داشت در برآورد حذف شدند.

گروه بیمارانی که با رسپیریدون و لورازپام درمان شده بودند در تمام زیرگروه‌های مورد بررسی کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دادند. از آنجا که این موارد را درمانگران ارزیابی می‌کردند و صرفاً گزارش خود بیمار نبود، ارزش بیشتری نیز دارد. اگرچه سه بیمار مصرف کننده رسپیریدون و لورازپام نیاز به دریافت دوز مجدد پیدا کردند، اما این موضوع مشابه گروهی بود که هالوپریدول عضلانی و لورازپام گرفته بودند.

استفاده از داروهای ضدروان‌پریشی نامعمول مدتی است که به عنوان درمان بی‌قراری روان‌پریشانه پیشنهاد می‌شود (۹ و ۲). تحقیقاتی نیز برای مقایسه این داروها با داروهای قدیمی صورت گرفته است که در اکثر موارد اثرات قابل توجه داروهای ضدروان‌پریشی نامعمول را نشان داده‌اند. در مقایسه‌ای که گلن و همکارانش در سال ۲۰۰۱ انجام داده‌اند رسپیریدون و لورازپام به صورت خوراکی را با هالوپریدول و لورازپام عضلانی مقایسه نمودند. در مقایسه آنها نیز بهبود علائم بی‌قراری روان‌پریشانه در دو گروه به یک میزان مشاهده شد (۱).

داروهای ضدروان‌پریشی نامعمول به جز رسپیریدون نیز به این منظور مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در تحقیقی دیگر، بلنیر، زیراسیدون و اولانزاپین را در درمان بیماران بی‌قرار روان‌پریش مورد توجه قرارداد. وی دریافت مصرف عضلانی این داروها سریع‌تر از مصرف خوراکی رسپیریدون و یا دارونما اثر می‌کند. همچنین زیراسیدون عضلانی سریع‌تر از هالوپریدول عضلانی اثر می‌کند. ضمن این که عوارض این داروها را کمتر از هالوپریدول گزارش کرد (۷).

همچنین کلهر اشکال کوتاه اثر تزریقی داروهای ضدروان‌پریشی نامعمول را در درمان بی‌قراری حاد روان‌پریشی پیشنهاد می‌کند. وی نیز بیشتر به اولانزاپین و

زیراسیدون اشاره می‌کند (۹).

مصرف بنزودیازپین‌ها در درمان بی‌قراری روان‌پریشانه از دیرباز مورد توجه بوده است. این داروها خصوصاً لورازپام و کلونازپام حتی به تنهایی برای کنترل این حالات پیشنهاد شده‌اند (۳)، اما اکثراً به همراه ضدروان‌پریش‌ها استفاده می‌شوند (۴). مقایسه‌ای که بین مصرف بنزودیازپین‌ها، ضد روان‌پریشی‌ها و هر دو با هم صورت گرفت نشان داد که درمان توأم سریع‌تر اثر می‌کند ولی بین عوارض داروها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد، اگرچه هالوپریدول به تنهایی عوارض اکستراپیرامیدال بیشتری را نشان داده است (۵).

همچنین به نظر می‌رسد مصرف داروهای ضدروان‌پریشی نامعمول به جای داروهای معمولی (کلاسیک) خصوصاً همراه با بنزودیازپینی مثل لورازپام، علاوه بر این که اثربخشی برابری با داروهای نامعمول دارد، عوارض کمتری را نیز نشان می‌دهد. با توجه به این که در حال حاضر این داروها به صورت تزریقی در دسترس نیست و شکل خوراکی آن از جمله رسپیریدون به اندازه کافی مؤثر است، می‌توان از رژیم خوراکی این داروها همراه با لورازپام استفاده نمود.

نهایتاً این که تحقیق صورت گرفته فقط یک مطالعه مقدماتی برای اثربخشی داروهای ضدروان‌پریشی نامعمول در درمان بی‌قراری روان‌پریشانه بود. تعداد کم نمونه‌ها، لحاظ نکردن نوع تشخیص و سن بیماران و عدم تساوی نمرات پانس در ابتدای بررسی، می‌تواند از علل محدود کننده نتایج تحقیق باشد، هرچند در مقایسه دو گروه میزان بهبود (تغییر) نمره لحاظ شده است و نه نمره نهایی هر فرد. جا دارد که در آینده تحقیقی با برطرف کردن محدودیت‌های فوق برای ارزیابی بهتر این نوع درمان انجام شود.

## منابع

- 1)Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and treatment of psychotic agitation. J Clin Psychiatry. 2001; 62(3): 153-157.
- 2)Gurrier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. CNS Drugs. 2002; 16(4): 214-218.
- 3)Bodkin JA. Emerging uses for high-potency benzodiazepines in: psychotic disorders. J Clin Psychiatry. 1990; 51: 50-53.
- 4)Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WF. Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative hypotics for control of psychotic agitation. Am J Psychiatry. 1991; 148(8): 1099-1100.
- 5)Battaglia J, Moss S, Rush J, et al. Haloperidol, lorazepam, or goth for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind emergency department study. Am J Emerg Med. 1997; 15(4): 335-340.
- 6)Sadock BY, Sadock VA. Comprehensive textbook of psychiatry. Seventh edition. Philadelphia. Willams & Wilkins. 2000; 2031-2055.
- 7)Bellnier TJ. Cotinuum of care: Stablizing the acutely agitated patients. Am J Health Syst Pharm. 2002; 1(59): 512-518.
- 8)Stanly PK, Lewis AO, Abraham F. Positive and negative syndrome scale (PANSS+/-). First edition. New York. Manual, MHS. 1992; 8-15.
- 9)Kelleher JP, Centorrino F, Albert MJ, Baldessarini RJ. Advances in atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia: new formulation and new agents. CNS Drugs. 2002; 16(4): 249-261.