

مقایسه اثر ریسپردون و الانزاپین در اختلالات رفتاری آلزایمر: یک آزمایش بالینی تصادفی دوسویه کور

*دکتر نغمه مخبر^۱، دکتر محمودرضا آذرپژوه^۲

^۱استادیار روان پزشکی، ^۲استادیار مغز و اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

مقدمه: در مورد اثرات درمانی دو داروی ضد جنون ریسپردون و الانزاپین در اختلالات رفتاری بیماران مبتلا به دمانس آلزایمر ابهاماتی وجود دارد و عوارض جانبی این داروها نیز مورد مناقشه است. در این مطالعه اثر بخشی این دو دارو در بیماران غیر بستری مبتلا به آلزایمر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار: در این آزمایش بالینی دو سویه کور، ۶۹ بیمار مبتلا به آلزایمر که علائم سایکوز، پرخاشگری یا تحریک پذیری را نشان می دادند به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند: گروه تحت درمان با الانزاپین (۷/۵-۲/۵ میلی گرم در روز) و گروه تحت درمان با ریسپردون (۴/۵-۰/۵ میلی گرم در روز) و به مدت ۱۰ هفته پیگیری شدند. پیامد نهایی بر اساس تغییرات نمره آزمون های بررسی تغییر کلی بالینی (CGI) و معیار درجه بندی روان پزشکی مختصر (BPRS) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقایسه میانگین ها با آزمون t و برای تعداد نمونه کم از آزمون دقیق فیشر استفاده شده است. ارزیابی متغیرهای پیوسته آزمایشگاهی توسط تحلیل کواریانس صورت پذیرفت.

نتایج: هیچ گونه تفاوت آماری معنا داری بین دو داروی الانزاپین و ریسپردون یافت نشد. تغییرات نمره آزمون CGI در گروه ریسپردون $۳/۲ \pm ۴/۳$ و در گروه الانزاپین $۳/۵ \pm ۵/۸$ ($p=۰/۵۶۴$) و در نمره آزمون BPRS در گروه ریسپردون $۹/۲ \pm ۸/۲$ و در گروه الانزاپین $۸/۸ \pm ۹/۲$ ($P=۰/۵۲۲$) بود. علاوه بر این با وجود این که تعداد بیمارانی که به دلیل عوارض جانبی مطالعه را ترک کردند در گروه ریسپردون بیشتر بود، عوارض نظیر خواب آلودگی و سردرد در گروه الانزاپین بیشتر دیده شد.

بحث: هر دو داروی ریسپردون و الانزاپین تقریباً به طور مشابه در کاهش اختلالات رفتاری بیماران مبتلا به آلزایمر موثر هستند.

واژه های کلیدی: ریسپردون، الانزاپین، ضد جنون، اختلالات رفتاری، آلزایمر، دمانس

مقدمه

در این موارد استفاده از داروهای آنتی سایکوتیک می تواند در کاهش رفتارهای آسیب رسان این بیماران موثر واقع شود (۷،۶). علاوه بر این حتی در شرایطی که اختلالات رفتاری به دنبال علایم سایکوز نیست، باز هم استفاده از داروهای ضد جنون می تواند موثر باشد و بسیاری از مولفین به تأثیرات مثبت این داروها اشاره کرده اند (۱۳-۸).

با وجودی که داروهای ضد جنون یکی از درمانی های رایج و به جا در بیماران مبتلا به آلزایمر هستند، عوارض جانبی این داروهای می تواند باعث محدود شدن استفاده از آن ها شود (۱۴). بیماران آلزایمر که عموماً در سنین بالای ۶۵ سال هستند،

اختلالات رفتاری در بیماران مبتلا به آلزایمر یکی از مشکلات رایجی است (۱-۳) که علاوه بر بیمار، تأثیرات بسیار ناخوشایندی بر مراقبین بیماران و سیستم حمایتی آنان می گذارند (۴). یکی از دلایل ایجاد اختلالات رفتاری در بیماران دمانسیل و از جمله در افراد مبتلا به آلزایمر، اختلالات سایکوتیک است که در همراهی با اختلالات شناختی ایجاد می شوند (۵).

آدرس مؤلف مسئول: مشهد- بلوار حر عاملی نرسیده به میدان بوعلی-

بیمارستان روان پزشکی ابن سینا

تلفن تماس: ۰۵۱۱-۷۱۱۲۷۲۱ Email: nmokhber@yahoo.com

تاریخ وصول: ۸۶/۵/۲ تاریخ تایید: ۸۶/۷/۱

آن ها بر گه رضایت آگاهانه را امضاء می کردند. بیمارانی که در این مطالعه شرکت داشتند علاوه بر اختلالات شناختی مبتلا به توهم و یا هذیان منجر به اختلال رفتاری یا پرخاشگری شدید بودند که در عملکرد روزانه آن ها تداخل ایجاد می کرد. علایم فوق همگی پس از شروع آلزایمر شروع شده، براساس سوابق بیمار پیش از بروز علایم تخریب شناختی، هیچ گونه علائمی به نفع وجود سایکوز در بیمار وجود نداشت.

اختلالات رفتاری فوق هر روز در طی حداقل ۲ هفته پیش از مراجعه وجود داشته، طول مدت و شدت علایم نیاز به مداخله درمانی را توجیه می نمود. در صورتی که شدت اختلال براساس معیار درجه بندی روان پزشکی مختصر^۲ (BPRS) (۲۴) حداقل در حد متوسط (۷۰-۳۰) ارزیابی می شد، بیماران مشمول مطالعه می شدند. این امر به جهت همگون سازی شدت اختلال بیماران مد نظر قرار گرفت. علاوه بر این بیمارانی که قبل از مراجعه از داروهای ضد جنون استفاده می کردند، مشمول طرح نشدند. بیمارانی که علائمی به نفع اختلال اسکیزوفرنی یا سایر اختلالات سایکوتیک اولیه داشتند همچنین بیمارانی که مبتلا به دلریوم، سایر اختلالات دمانسیل، سایکوزهایی که به دنبال سوء مصرف مواد یا داروها یا سایر اختلالات طبی زمینه ای بودند از مطالعه حذف شدند.

علاوه بر این افرادی که نیاز به بستری به هر دلیلی پیدا می کردند، بیمارانی که در خطر خودکشی بودند و یا نیاز به مداخلات دارویی خاصی پیدا می کردند از مطالعه حذف می شدند نمودار (۱). بیماران به طور اتفاقی به دو دسته تقسیم شدند: گروهی که تحت درمان با الانزاپین قرار می گرفتند و بیمارانی که ریسپریدون دریافت می کردند. شروع درمان دارویی الانزاپین ۲/۵ میلی گرم در روز بود که شبانه دریافت می کردند و مقدار ریسپریدون در شروع درمان ۰/۵ میلی گرم شبانه بود که تدریجاً در طی ملاقات های بعدی بر اساس وضعیت بیمار به ترتیب به ۷/۵ میلی گرم و ۴ میلی گرم افزایش داده می شد. در صورتی که براساس وضعیت بیمار با اظهارات

نسبت به عوارض آنتی کولینرژیک (۱۵) و اختلالات حرکتی ایجاد شده به دنبال مصرف داروهای ضد جنون حساس هستند (۱۶) و تأثیرات منفی این داروها بر سایر دستگاه های بدن نیز در این بیماران نیاز به توجه ویژه دارند (۱۷). لذا انتخاب داروی مناسب برای این بیماران یکی از مباحث عمده در تحقیقات اخیر می باشد. امروزه داروهای ضد جنون آتپیک به عنوان نخستین انتخاب درمانی در این بیماران کاربرد وسیعی در کنترل اختلالات رفتاری آلزایمر دارند و به اندازه داروهای قدیمی تر مثل هالوپریدول موثر هستند (۱۸)، در حالی که عوارض جانبی آن ها بسیار محدودتر از داروهای سنتی ضد جنون می باشد (۱۹، ۱۳). با وجود این هنوز کاملاً مشخص نشده است که کدام داروی ضد جنون آتپیک در این زمینه ارجحیت دارد. مقوله دیگری که مورد تردید است نقش این داروها در ایجاد عوارض مثل تأثیرات نامطلوب بر سیستم عروق مغزی (۲۰) و حتی مرگ می باشد که استفاده از این داروها را محدود می کند (۲۱، ۲۲). لذا محققین بر آن شدند اثر درمانی و عوارض جانبی دو داروی ضد جنون ریسپریدون و الانزاپین را در بیماران غیر بستری مبتلا به آلزایمر که مبتلا به سایکوز، پرخاشگری یا تحریک پذیری هستند در جامعه ایرانی مورد بررسی قرار دهند.

روش کار

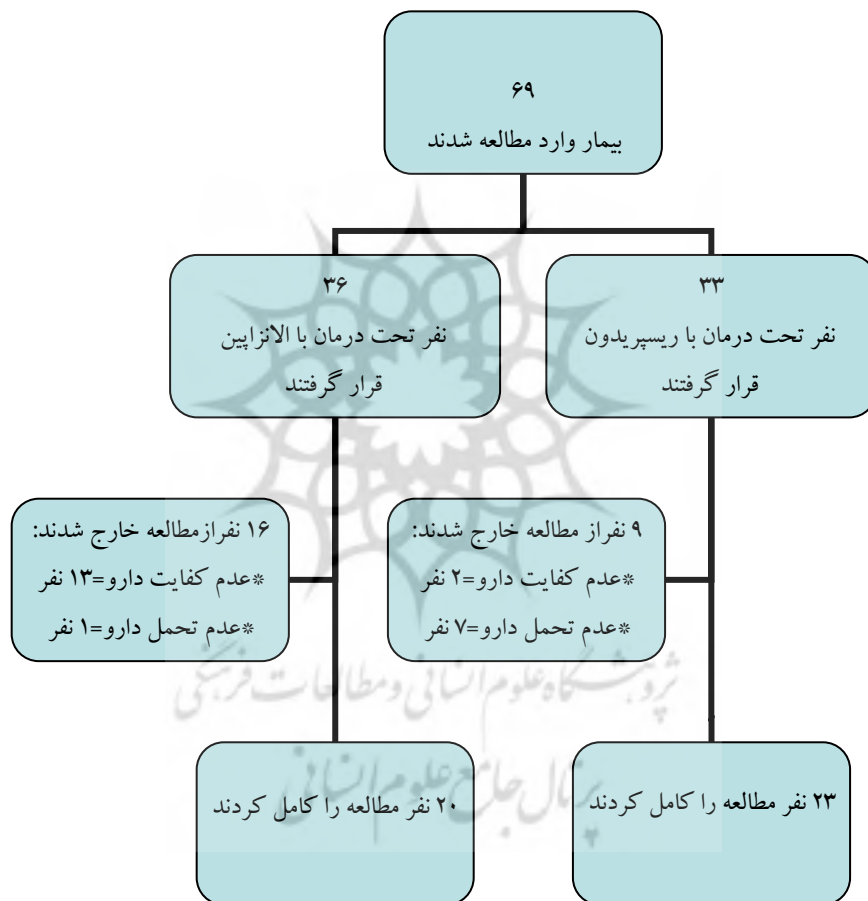
این مطالعه یک آزمایش بالینی تصادفی دو سویه کور است که از تاریخ دی ماه ۱۳۸۳ لغایت فروردین ۱۳۸۶ در کلینیک بیماران سرپایی بیمارستان قائم (عج) و ابن سینای مشهد انجام شد. کلیه بیمارانی که بر اساس مصاحبه بالینی، معیارهای تشخیصی DSM IV برای اختلال دمانس را پر می کردند و بر اساس تاریخچه، معاینات بالینی، نتایج CT Scan و یا MRI مغزی و نمره آزمون وضعیت مختصر روانی^۱ (MMSE) (بین ۵ تا ۲۶) (۲۳)، تشخیص آلزایمر برای آنان مطرح می شد، مشمول مطالعه شدند و این در صورتی بود که بیماران و یا قیم

^۲ Brief psychiatric Rating scale

^۱ Min Mental Status Examination

از ۶ ماه قبل تحت درمان با ریسپریدون (۸-۶ میلی گرم در روز) قرار داشتند. کلیه بیماران در هفته های اول، سوم، ششم و دهم مجدداً ملاقات شدند.

خانواده نیاز به مداخله بیشتر و درمان های کمکی وجود داشت. بیمار از مطالعه کنار گذاشته می شد (شایان ذکر است که کلیه بیمارانی که در این پژوهش شرکت داشتند حداقل



نمودار ۱- نمایه غربالگری بیماران، مطالعه بررسی اثر الانتراپین و ریسپریدون در اختلال رفتاری آلزایمر

نتایج
از بین ۹۳ بیماری که با تشخیص اختلالات دمانسیل غربالگری شدند، تنها ۶۹ بیمار دارای معیارهای شمول مطالعه بودند. شاخص های جمعیت شناختی و بالینی بیماران در جدول شماره (۲و۱) خلاصه شده است. در گروه تحت درمان با ریسپریدون (۷۸/۲۶ درصد بیماران مرد بودند در حالی که این درصد در گروه تحت درمان با الانتراپین ۴۰ درصد بود. نیمی از بیماران تحت درمان با الانتراپین همراه با پرستار غریبه زندگی می کردند.

ارزیابی وضعیت پاسخ به درمان بر اساس نمره کل BPRS و CGI^۱ در پایان هفته دهم صورت پذیرفت. معیار ارزیابی بیماری آلزایمر (ADAS) (۲۶)، در ابتدای مطالعه جهت تعیین همگونی دو گروه به عمل آمد. ارزیابی بالینی آزمون های فوق و تجویز دارو به طور مجزا و توسط دو بالینگر به عمل آمد. قند خون ناشتا، کلسترول، تریگلیسرید و شاخص توده بدن نیز در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری و مقایسه شد.

^۱. Clinical Global changes Inventory

اما این تعداد در گروه تحت درمان با ریسپریدون ۱۳/۰۴ درصد بود. ۷۳/۹۱ درصد بیماران گروه ریسپریدون و ۴۰ درصد بیماران گروه الانزاپین با همسر خود زندگی می کردند. تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت. از نظر شاخص نمره کل MMSE و ADAS و همچنین BPRS

جدول ۱- شاخص های جمعیت شناختی بیماران تحت مطالعه مقایسه ریسپریدون و الانزاپین در اختلال رفتاری آلزایمر بر اساس تحلیل متمرکز بر درمان (Intention-to-treat)

شاخص	گروه ریسپریدون (۲۰ نفر)	گروه الانزاپین (۲۳ نفر)
سن (سال) میانگین \pm انحراف معیار	۷۲/۴ \pm ۶/۶	۷۴/۴ \pm ۷/۱
جنس مرد تعداد (درصد)	۱۸ (۷۸/۲۶)	۸ (۴۰)
تحصیلات تعداد (درصد)	۹ (۳۹/۱۳)	۱۱ (۵۵)
- بیسواد	۹ (۳۹/۱۳)	۸ (۴۰)
- ابتدایی	۵ (۲۱/۳۷)	۰ (۰)
دبیرستان	۰ (۰)	۱ (۵)
بالتر		
وضعیت تاهل تعداد (درصد)	۱۴ (۶۰/۸۶)	۱۴ (۷۰)
- متاهل	۹ (۳۹/۱۳)	۶ (۳۰)
- بیوه	۰ (۰)	۰ (۰)
- مجرد/مطلقه		
وضعیت سکونت تعداد (درصد)	۳ (۱۳/۰۴)	۱۰ (۵۰)
- همراه با پرستار	۳ (۱۳/۰۴)	۲ (۱۰)
- همراه با فرزندان	۰ (۰)	۰ (۰)
- مراکز نگهداری	۱۷ (۷۳/۹۱)	۸ (۴۰)
- همراه با همسر		
مصرف داروهای ضد فشار خون تعداد (درصد)	۹ (۳۹/۱۳)	۱۰ (۵۰)
مصرف داروهای بیماری های سیستم گوارش تعداد (درصد)	۹ (۳۹/۱۳)	۶ (۳۰)

جدول ۲- شاخص های بالینی بیماران در مطالعه مقایسه ریسپریدون و الانزاپین در اختلال رفتاری آلزایمر قبل از شروع درمان

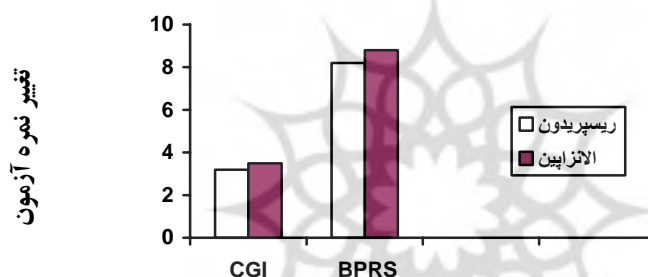
متغیر	گروه تحت درمان با ریسپریدون (۲۳ نفر)	گروه تحت درمان با الانزاپین (۲۰ نفر)	P Value
نمره کل MMSE	۱۳/۵ \pm ۴/۶	۱۴/۰ \pm ۵/۸	۰/۲۸
نمره کل BPRS	۲۷/۶ \pm ۱۰/۴	۲۸/۲ \pm ۱۱/۶	۰/۴۵
نمره کل ADAS	۳۵/۵ \pm ۱۲/۵	۳۶/۳ \pm ۱۱/۸	۰/۴۶
وزن (کیلو گرم)	۶۸/۲ \pm ۹/۸	۷۱/۵ \pm ۱۰/۲	۰/۳۳
شاخص توده بدن	۲۵/۵ \pm ۴/۳	۲۵/۲ \pm ۴/۱	۰/۶۸

میانگین \pm انحراف معیار MMSE = طیف ۰-۳۰ (نمره بالاتر شاخص وضعیت مطلوب تر شناختی است) BPRS = طیف ۰-۱۰۸ (نمره پایین تر شاخص علائم خفیف تری بیماری است) مقایسه ها بر اساس آزمون تی دانشجویی صورت پذیرفت.

BMI = شاخص توده بدن (وزن بر اساس کیلوگرم تقسیم بر مربع قد بر حسب متر)

در پایان هفته دهم کاهش نمره BPRS در گروه تحت درمان با ریسپریدون $9/5 \pm 8/2$ و در گروه تحت درمان با الانزاپین $9/2 \pm 8/8$ بود که این تفاوت از نظر آماری معنا نداشت ($p = 0/462$). تغییر CGI نیز در دو گروه از نظر آماری معنا دار نبود ($P = 0/385$) نمودار شماره (۲). خواب آلودگی، تغییر در BMI، تغییر در مقدار قند خون ناشنا و تغییر در سطوح کلسترول و تری گلیسیرید در ۲ گروه تفاوت آماری معناداری داشت

در پایان هفته دهم کاهش نمره BPRS در گروه تحت درمان با ریسپریدون $9/5 \pm 8/2$ و در گروه تحت درمان با الانزاپین $9/2 \pm 8/8$ بود که این تفاوت از نظر آماری معنا نداشت ($p = 0/462$). تغییر CGI نیز در دو گروه از نظر آماری معنا دار نبود ($P = 0/385$) نمودار شماره (۲). خواب آلودگی، تغییر در BMI، تغییر در مقدار قند خون ناشنا و تغییر در سطوح کلسترول و تری گلیسیرید در ۲ گروه تفاوت آماری معناداری داشت



نمودار ۲- نمودار نهایی تحلیل متمرکز بر درمان در مطالعه مقایسه ریسپریدون و الانزاپین در اختلال رفتاری آلزایمر

جدول ۳- پیامد های نامطلوب درمان در افراد تحت مطالعه مقایسه ریسپریدون و الانزاپین در اختلال رفتاری آلزایمر

شاخص	گروه تحت درمان با ریسپریدون (۳۳ نفر)	گروه تحت درمان با الانزاپین (۳۴ نفر)
خواب آلودگی * تعداد(درصد)	۲(۶/۰۶)	۱۳(۳۸/۲۳)
تشدید بی قراری	۲(۰/۰۶)	۰(۰)
تهوع و استفراغ	۱(۳/۰۳)	۲(۵/۸۸)
پارکینسونیسم	۲(۰/۰۶)	۰(۰)
سر درد	۴(۱۲/۱۲)	۶(۱۷/۶۴)
عدم کفایت دارو * تعداد(درصد)	۲(۶/۰۶)	۱۳(۳۸/۳۳)
عدم تحمل دارو	۷(۲۱/۲۱)	۱(۲/۹۴)
مرگ	۱(۳/۰۳)	۰(۰)
تغییر شاخص توده بدن (هفته ۱-۱۰) *	$(-0/2 \pm 0/1)$	$(0/3 \pm 0/1)$
تغییر سطح کلسترول mg/dl (هفته ۱-۱۰)	$-1/2 \pm 3/2$	$-1/0 \pm 4/9$
تغییر سطح تری گلیسیرید mg/dl (هفته ۱-۱۰)	$1/3 \pm 9/4$	$2/8 \pm 8/8$
تغییر مقدار قند خون ناشنا mg/dl (هفته ۱-۱۰)	$-2/5 \pm 5/3$	$-2/8 \pm 4/8$

* P Value < 0.001

برای تعداد نمونه کم از آزمون دقیق فیشر استفاده شده است. ارزیابی متغیرهای پیوسته آزمایشگاهی توسط ANCOVA صورت پذیرفت. عدم کفایت دارو و عدم تحمل دارو بر اساس ضرورت خروج از مطالعه طبق قضاوت بالینی پزشک ارزیابی شد.

بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثر درمانی دو داروی ضد جنون آتپیک ریسپریدون و الانزاپین در بیماران مبتلا به آلزایمر که از علائم سایکوتیک و اختلالات رفتاری رنج می بردند، انجام شد. نتایج حاصله نشان داد که هر دو داروی فوق در کاهش حالات بی قراری و پرخاشگری بیماران مبتلا به آلزایمر موثر بودند که در تحقیقات پیشین نیز این اثر بخشی نشان داده شده بود (۲۷-۳۵). اما تفاوت آماری معنا داری بین این دو دارو وجود نداشت. نتایج به دست آمده با تحقیقات قبلی هماهنگی دارد هر چند برخی مطالعات به تأثیر بهتر ریسپریدون اشاره نموده بودند (۳۶-۳۸). شاخص های جمعیت شناختی بین دو گروه تفاوت هایی را نشان می داد. از جمله اکثر بیمارانی که در دو گروه ریسپریدون قرار گرفتند مرد بودند، حال آن که در گروه تحت درمان با الانزاپین ۶۰ درصد بیماران زن بودند. شاید این تفاوت در نتایج نهایی تأثیر گذاشته باشد، هر چند مطالعه کنترل شده ای هنوز نقش جنسیت را در پاسخ به درمان های ضدجنون به اثبات نرسانده است. نیمی از افرادی که در گروه الانزاپین قرار داشتند با پرستار روز مزد زندگی می کردند اما اکثر بیماران گروه ریسپریدون همراه با همسر خود زندگی می نمودند. اگر چه نمی توان مطمئن بود اما شاید در میزان و کیفیت پرستاری این بیماران تفاوت هایی وجود داشته باشد. این عامل در مطالعات قبلی به طور موثری در اختلالات رفتاری بیماران مبتلا به دمانس موثر شناخته شده بود (۳۹-۴۴). در تحقیق فوق مقدار داروی مصرفی در ۲ گروه حدود نصف دوز توصیه شد، در بالغین جوان تر بود. این مقدار دارو در تحقیقات قبلی نیز موثر شناخته شده بود (۴۵-۴۸). هر چند در تحقیق فوق مقدار داروی مورد نیاز در گروه الانزاپین بیش از مقدار مورد نیاز در مطالعاتی بود که در سایر کشورها انجام شده بود. به نظر می رسد تأثیر داروی الانزاپین در جمعیت ایرانی با مقادیر بیشتری ظاهر می شود که به دلیل کیفیت داروی مصرفی باشد و یا مربوط به تغییرات بیولوژیک متابولیسم داروها در ۲ جمعیت متفاوت در طول مطالعه ۶۱/۷۶ درصد افراد گروه تحت درمان با الانزاپین از

عوارض جانبی دارو شاکمی بودند که از این میان تنها در یک نفر این عوارض در حدی بود که منجر به قطع درمان شد. حال آن که در گروه تحت درمان با ریسپریدون تنها ۳۳/۳۳ درصد افراد از عوارض نامطلوب دارو شکایت داشتند اما با این وجود تعداد افرادی که به دلیل عدم تحمل دارو قادر به ارائه درمان نشدند ۲۱/۲۱ درصد بود که تفاوت بارزی با گروه الانزاپین دارد. لذا به نظر می رسد علی رغم بالا بودن عوارض جانبی و در رأس آن ها حالات خواب آلودگی و سردرد که در گروه الانزاپین بیشتر می باشد عوارض شدید منجر به قطع دارو در ریسپریدون بیشتر باشد و مطالعاتی وجود دارد که نشان می دهد عوارض جانبی الانزاپین بیشتر مربوط به خواب آلودگی و افزایش وزن ناشی از این دارو است (۴۹-۵۱)، اما در یک مطالعه این عوارض در مقایسه با مشکلات ناشی از ریسپریدون ناچیز بود. تفاوت حاصله می تواند ناشی از اختلالات در حجم نمونه و جمعیت مورد مطالعه باشد در گروه تحت درمان با ریسپریدون شاخص توده بدن پس از ۱۰ هفته کاهش داشته است حال آن که شاهد افزایش وزن در گروه تحت درمان با الانزاپین بودیم. این عارضه در مطالعات قبلی نیز به اثبات رسیده بود (۵۲-۵۴). اما در هر دو گروه شاهد کاهش مقدار قند خون ناشتا بودیم. همچنین میزان کل کلسترول خون در هر دو گروه کاهش داشته است. در مطالعات قبلی نیز افزودن این دو دارو به رژیم درمانی بیماران باعث کاهش قند خون ناشتا و کلسترول شده بود (۵۵). هر چند که نتایج مطالعه ما با برخی مطالعات دیگر که نشان داده اند الانزاپین باعث افزایش سطح قند خون می شود تطابق ندارد (۵۶). به نظر می رسد تفاوت های به دست آورده ناشی از اختلالات در وضعیت سلامت عمومی بیماران مورد مطالعه باشد، چرا که در مطالعاتی که بر روی وضعیت متابولیک بیماران تصمیم گیری می شود، بررسی های چند گانه سلامت بیمار ضرورت دارد. علاوه بر این میزان داروی مصرفی نیز در مطالعه حاضر با مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است متفاوت می باشد. مطالعه فوق دارای محدودیت هایی نیز می باشد که گام های بعدی تحقیقاتی می تواند در رفع این نقیصه ها و نیل

بیماران مبتلا به آلزایمر در ایران می باشد و روش ارزیابی مطالعه به گونه ای است که از ابزارهای ارزیابی و تحلیل آماری متناسب با حجم نمونه استفاده شده است. لذا به نظر می رسد نتایج به دست آمده گامی برای انجام مطالعات بعدی با حجم نمونه کافی، مقایسه با دارونما و اندازه گیری شاخص های بیولوژیک بیشتر و دقیق تر باشد.

نتیجه گیری

در درمان اختلالات سایکوتیک و پرخاشگری بیماران مبتلا به آلزایمر دو داروی ضد جنون الانزاپین و ریسپریدون می توانند موثر باشند و از نظر درمانی تفاوت بارزی بین آن ها وجود ندارد. هر چند عوارض جانبی منجر به قطع درمان، در گروه ریسپریدون بیش از الانزاپین می باشد خواب آلودگی و سردرد دو عارضه شایع الانزاپین هستند که نیاز به توجه درمانی دارند.

تشکر و قدردانی

محققین بر خود لازم می دانند از راهنمایی های جناب آقای دکتر مجید غیور مبرهن و جناب آقای دکتر حبیب ا... اسماعیلی سپاسگزاری نمایند. همچنین از همکاری پرسنل محترم درمانگاه های قائم (عج) و ابن سینا نیز قدردانی می کنند.

به نتایج با اعتبار بیشتر کمک نماید. از جمله می توان به حجم نمونه کم اشاره کرد که به ویژه در تحلیل عوارض جانبی ایجاد شبهه می نماید. هر چند در بسیاری از موارد به دلیل تعداد اندک مجبور به استفاده از آزمون های آماری ویژه (مثل آزمون دقیق فیشر) شدیم با این وجود تعمیم نتایج به دست آمده با تردید همراه خواهد بود. مطالعه فوق به مدت تقریبی ۳ سال در دو مرکز دانشگاهی انجام شد با این وجود تعداد نمونه هایی که دارای معیارهای حذف و شمول مطالعه باشند با عطف به عدم وجود مرکز درمانی ویژه برای بیماران مبتلا به دمانس و یا مرکز تحقیقات آلزایمر، محدود بود. بسیاری از بیماران معیارهای تشخیصی سایر انواع دمانس را نیز داشتند و لذا از مطالعه کنار گذاشته شدند.

محدودیت دیگر مطالعه عدم حضور گروه تحت درمان با دارو نما و گروه شاهد می باشد که به دلیل ملاحظات اخلاقی صورت پذیرفت. علاوه بر این در صورتی که در مطالعه از داروهای ساخت کشورهای دیگر در مقایسه استفاده می شد نتایج مشخص تری حاصل می آمد. با وجود محدودیت های فوق مطالعه حاضر از جنبه های مثبتی نیز برخوردار است که شایان توجه می باشد. این مطالعه از جمله نخستین مطالعات انجام شده بر روی علائم

منابع

1. Rolland Y, Andrieu S, Cantet C, Morley JE, Thomas D, Nourhashemi F, et al. Wandering behavior and Alzheimer disease. The REAL.FR prospective study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007 Jan; 21(1):31-8.
2. Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005 Jun; 59(3):274-9.
3. Teri L, Logsdon R, Yesavage J. Measuring behavior, mood, and psychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 6: 50-9.
4. Teri L. Behavior and caregiver burden: behavioral problems in patients with Alzheimer disease and its association with caregiver distress. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 4: S35-S38.
5. Sweet RA, Nimgaonkar VL, Kamboh MI, Lopez OL, Zhang F, Dekosky ST. Dopamine receptor genetic variation, psychosis, and aggression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998 Oct; 55(10): 1335-40.
6. Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, Dekosky ST. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999 Oct; 56(10):1266-72.
7. Stoppe G, Staedt J. [Psychopharmacotherapy of behavioral disorders in patients with dementia]. *Z Gerontol Geriatr* 1999; 32 (3): 153-8.

8. Hanson MR, Galvez-Jimenez N. Effective treatment of Alzheimer disease and its complications. *Cleve Clin J Med* 2000 Jun; 67(6):441-8.
9. Stoppe G, Staedt J. [Psychopharmacotherapy of behavioral disorders in patients with dementia]. *Z Gerontol Geriatr* 1999 Jun; 32(3):153-8.
10. Donoso A. [Pharmacological treatment of Alzheimer's disease]. *Rev Med Chil* 1991 Apr; 119(4):452-7.
11. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006 Oct 12; 355(15):1525-38.
12. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 Mar; 14(3):191-210.
13. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD003476.
14. Hanson MR, Galvez-Jimenez N. Effective treatment of Alzheimer disease and its complications. *Cleve Clin J Med* 2000 Jun; 67(6):441-8.
15. Behl P, Bocti C, Swartz RH, Gao F, Sahlas DJ, Lanctot KL, et al. Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function decline in treated Alzheimer patients. *Arch Neurol* 2007 Feb; 64(2):266-72.
16. Pelton GH, Devanand DP, Bell K, Marder K, Marston K, Liu X, et al. Usefulness of plasma haloperidol levels for monitoring clinical efficacy and side effects in Alzheimer patients with psychosis and behavioral dyscontrol. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003 Mar; 11(2):186-93.
17. Reynolds V, Marriott FH, Waterhouse J, Shier P, Grant C. Heart rate variation, age, and behavior in subjects with senile dementia of Alzheimer type. *Chronobiol Int* 1995 Feb; 12(1):37-45.
18. Liperoti R, Mor V, Lapane KL, Pedone C, Gambassi G, Bernabei R. The use of atypical antipsychotics in nursing homes. *J Clin Psychiatry* 2003 Sep; 64(9):1106-12.
19. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 Mar; 14(3):191-210.
20. Lacomblez L. [Cerebral infarct and atypical antipsychotic agents]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004 Dec; 2(4):299.
21. Kaido M, Fujimura H, Soga F, Toyooka K, Yoshikawa H, Nishimura T, et al. Alzheimer-type pathology in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Acta Neuropathol (Berl)* 1996 Sep; 92(3):312-8.
22. Stern Y, Albert M, Brandt J, Jacobs DM, Tang MX, Marder K, et al. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology* 1994 Dec; 44(12):2300-7.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov; 12(3):189-98.
24. Beller SA, Overall JE. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) in geropsychiatric research: II. Representative profile patterns. *J Gerontol* 1984 Mar; 39(2):194-200.
25. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 2:S22-S32.
26. Zec RF, Landreth ES, Vicari SK, Belman J, Feldman E, Andrise A, et al. Alzheimer Disease Assessment Scale: a substest analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992; 6 (3):164-81.
27. Lim HK, Pae CU, Lee C, Lee CU. Amisulpride versus risperidone treatment for behavioral and psychological symptoms in patients with dementia of the Alzheimer type: a randomized, open, prospective study. *Neuropsychobiology* 2006; 54(4):247-51.

28. Mintzer J, Greenspan A, Caers I, Van H, I, Kushner S, Weiner M, et al. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease: results from a prospective clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 Mar;14(3):280-91.
29. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 Mar;14(3):191-210.
30. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005 Dec;20(12):1153-7.
31. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003 Feb;64(2):134-43.
32. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004 Feb;19(2):115-26.
33. Schatz RA. Olanzapine for psychotic and behavioral disturbances in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2003 Sep;37(9):1321-4.
34. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Oct; 57(10):968-76.
37. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 Mar;14(3):191-210.
38. Zannino G, Gargiulo A, Lamenza F, Marotta MG, Barzotti T, Silvestri A, et al. The management of psychogeriatric patient. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004;(9):465-70.
39. Farina E, Mantovani F, Fioravanti R, Rotella G, Villanelli F, Imbornone E, et al. Efficacy of recreational and occupational activities associated to psychologic support in mild to moderate Alzheimer disease: a multicenter controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006 Oct;20(4):275-82.
40. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. *Am J Ther* 2006 Nov;13(6):516-26.
41. Cline J. Montessori-based dementia care. *Kans Nurse* 2006 Oct;81(9):14.
42. Nobili A, Riva E, Tettamanti M, Lucca U, Liscio M, Petrucci B, et al. The effect of a structured intervention on caregivers of patients with dementia and problem behaviors: a randomized controlled pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004 Apr;18(2):75-82.
43. Vespa A, Gori G, Spazzafumo L. Evaluation of non-pharmacological intervention on antisocial behavior in patients suffering from Alzheimer's disease in a day care center. *Arch Gerontol Geriatr* 2002 Feb;34(1):1-8.
44. Croog SH, Sudilovsky A, Burlison JA, Baume RM. Vulnerability of husband and wife caregivers of Alzheimer disease patients to caregiving stressors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001 Oct; 15(4):201-10.
45. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005 Dec;20(12):1153-7.
46. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003 Feb; 64(2):134-43.
47. Bartko G. [New formulations of olanzapine in the treatment of acute agitation]. *Neuropsychopharmacol Hung* 2006 Dec; 8(4):171-8.
48. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005 Aug; 13 8: 722-30.

49. Street JS, Clark WS, Kadam DL, Mitan SJ, Juliar BE, Feldman PD, et al. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec;16 Suppl 1:S62-S70.
50. Kennedy JS, Zagar A, Bymaster F, Nomikos G, Trzepacz PT, Gilmore JA, et al. The central cholinergic system profile of olanzapine compared with placebo in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec; 16 Suppl 1:S24-S 32.
51. Daniel DG. Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 14:49-52.
52. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004 Feb; 19(2):115-26.
53. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005 Aug; 13(8):722-30.
54. Street JS, Clark WS, Kadam DL, Mitan SJ, Juliar BE, Feldman PD, et al. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Dec; 16 Suppl 1:S62-S70.
55. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004 Feb; 19(2):115-26.
56. Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med* 2005 Jan;Spec No:6-22.

Abstract

Compression of risperidone and olanzapine in behavioral disturbances of Alzheimer: A randomized double blind clinical trial

Mokhber N. MD, Azarpazhooh MR. MD

Introduction: There are some doubts about therapeutic effects of olanzapine and risperidone two antipsychotic drugs on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease and concerns about safety have emerged. We assessed the effectiveness of these two atypical antipsychotic drugs in outpatients with Alzheimer's disease.

Methods and Materials: In this double-blind trial, 69 outpatients with Alzheimer's disease and psychosis, aggression, or agitation were randomly assigned to receive olanzapine (dose, 2.5- 7.5 mg per day) or risperidone (dose, 0.5-4.5 mg per day). Patients were followed for up to 10 weeks. The main outcomes were the scores of the Clinical Global Impression of Change (CGI) scale and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Results: There were no significant differences among treatments with regard to improvement in risperidone and olanzapine group on the CGI (3.2 ± 4.3 vs. 3.5 ± 5.8 & P Value=0.564) and BPRS scale (8.2 ± 9.2 .vs. 8.8 ± 9.2 & P Value = 0.522). Furthermore, although the number of patients who had left the study cause of side effects, was greater in risperidone group, sedation and headache are more common with olanzapine than risperidone.

Conclusion: Both risperidone and olanzapine might be useful and reasonable treatment for patients who suffering from behavioral disturbances due to psychosis in Alzheimer disease.

Keywords: Risperidone, Olanzapine, Antipsychotic, Behavioral disturbances, Alzheimer, Dementia.