

Research Paper

Evaluation of the Efficacy and Safety of Adding Pregabalin to Antipsychotic Treatment in Patients With Chronic Schizophrenia: A Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial



Samaneh Farnia¹, Elham Mahtiyani¹, Mehran Zarghami¹, Parisa Eslami Parkoohi², Aida Emadian³, *Narjes Hendouei⁴

1. Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute and Department of Psychiatry, Faculty of Medicine; Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
2. Community Medicine Specialist, Unit for Knowledge Translation, Vice Chancellery for Research and Technology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
3. School of Pharmacy, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
4. Department of Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy and Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute; Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.



Citation: Farnia S, Mahtiyani E, Zarghami M, Eslami Parkoohi P, Emadian A, Hendouei N. Evaluation of the Efficacy and Safety of Adding Pregabalin to Antipsychotic Treatment in Patients With Chronic Schizophrenia: A Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2022. 27(4): 428-439. <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.27.3.2167.3>

doi: <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.27.3.2167.3>



Received: 27 Oct 2020

Accepted: 26 Jan 2021

Available Online: 01 Jan 2022

Key words:

Schizophrenia,
Pregabalin,
Antipsychotic agents

ABSTRACT

Objectives This study aims to evaluate the efficacy and safety of adding pregabalin to standard antipsychotic treatment in patients with chronic schizophrenia.

Methods In this randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, participants were 48 male inpatients aged 18-65 years with chronic schizophrenia but with clinically stable conditions. They were randomly divided into two groups of intervention (n=24) and control (n=24). The intervention group received 75 mg of pregabalin per day for three weeks which was increased to 150 mg per day from the fourth week to the end of the study, in addition to standard antipsychotic medication for six weeks. The severity of psychotic symptoms was assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and their movement disorder symptoms were evaluated by the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) and Simpson-Angus Scale (SAS) at baseline and at 3th and 6th weeks of the intervention. Collected data were analyzed using repeated measures ANOVA in SPSS v.20 software, considering P<0.05 as the statistically significance level.

Results No significant differences were observed in severity of disease based on the PANSS total score and its three subscales (positive scale, negative scale, and general psychopathology) and in the BARS and SAS scores at the end of 6th week in groups and between the two groups.

Conclusion Adding 150 mg of pregabalin to the standard antipsychotic treatment of patients with chronic schizophrenia is not effective in improving their psychotic symptoms, but it is well tolerated.

Extended Abstract

1. Introduction

A

ntipsychotics or dopamine receptor antagonists are the major components of

treatment for schizophrenia but about 10-20% of patients do not benefit from antidopaminergic agents, indicating that other neuronal systems may be involved in this disorder [2]. Dysregulation of both excitatory and inhibitory mechanisms N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA) and γ -Amino butyric acid (GABA) are implicated in psy-

* Corresponding Author:

Narjes Hendouei, PhD.

Address: Department of Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy and Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

Tel: +98 (911) 3270107

E-mail: nhendoei@mazums.ac.ir, hendoieen@yahoo.com

chopathology of schizophrenia [4]. GABAergic neurons alter dopaminergic function by inhibiting presynaptic dopamine release, particularly in the mesolimbic system [5]. As gabaergic drugs act on the mesoprefrontocortical region and reduce dopaminergic activity, they may reduce both the positive and negative symptoms of schizophrenia [5, 6]. Pregabalin is the structural analog of GABA that binds to the alpha-2/delta subunit of voltage-dependent calcium channels and regulates the release of neurotransmitters such as glutamate, noradrenaline, and substance P in hyperactive neurons too [4, 10]. The role of pregabalin as an adjunctive substance in the treatment of psychotic symptoms in patients with schizophrenia has been evaluated in few studies [4-6, 11]. These trials are associated with contradictory results partly due to differences in the sample size, patients' antipsychotic regimen, and severity of psychotic symptoms at baseline. This pilot clinical trial aims to investigate the efficacy and safety of adding pregabalin to standard antipsychotic treatment in patients with chronic schizophrenia for 6 weeks.

2. Materials and Methods

In this randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (Code: IRCT2015092711885N7), 48 male inpatients aged 18-65 years with chronic schizophrenia diagnosed based on the structured clinical interview and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) [12] in Sari, Mazandaran, Iran, who were under treatment with antipsychotics for at least two years and had clinically stable conditions in the past three months (no need for change in medication/dose of current antipsychotic agent). Patients who received anticholinergic medication (biperiden or trihexyphenidyl) for extrapyramidal symptoms and lorazepam for agitation or insomnia, as benzodiazepine prior to the trial were also included were at stable conditions for at least one month before and during the study. Exclusion criteria were existence of physical and neurological diseases or any other comorbid psychiatric disorders according to the DSM-5, mental retardation, electroconvulsive therapy in the past six months, history of substance use disorder (except for nicotine) as defined by DSM-5 and relapse within the past six months before screening or positive urine drug test prior to study, history of receiving pregabalin in the past six months, and sensitivity to pregabalin and its derivatives or placebo. The antipsychotic agents and their dosages were unchanged during the study. After obtaining informed consent from participants, they were divided into two groups of intervention and control randomly using a computerized random number generator, to receive either pregabalin or placebo. Patients in the intervention

group received 75 mg of pregabalin (Sobhan Co, Iran) per day for three weeks and increased to 150 mg per day from the fourth week to the end of the study, in addition to standard antipsychotic medication for six weeks. Patients in the control group received placebo capsules similar to pregabalin capsules in terms of shape, odor, color, size, and taste in addition to standard antipsychotic medication for six weeks. The severity of psychotic symptoms was assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and their movement disorder symptoms were evaluated by the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) [14] and Simpson-Angus Scale (SAS) [15]. These assessments were done at baseline and at 3th and 6th weeks of the intervention. Collected data were analyzed using repeated measures ANOVA in SPSS v.20 software, considering $P < 0.05$ as the statistically significance level.

3. Results

No significant differences were observed in demographic or clinical variables between both groups at baseline. There were no significant differences in the PANSS total score and its three subscales of positive scale, negative scale and general psychopathology at 3th and 6th weeks within and between two groups. Moreover, the difference between the two groups was not significant in the SAS and BARS scores at 3th and 6th weeks.

4. Discussion

Results of this study showed that the effectiveness of adding pregabalin (150 mg per day) to standard antipsychotic treatment in improving psychotic symptoms in patients with chronic schizophrenia was similar to that of placebo. The pregabalin use was associated with an incidence of side effects similar to placebo, most of which were mild. It seems that adding 150 mg pregabalin to antipsychotic medication is safe and well tolerated. The effectiveness of adding pregabalin to antipsychotic medications in patients with schizophrenia has been evaluated in few studies and different results have been achieved in this regard [1, 4, 11].

Results of the current study on psychotic symptoms are consistent with the results of Javahery et al. [6] and against the results of Schönfeldt-Lecuona et al. [5] and Englisch et al. [4]. This discrepancy can be due to differences in the type of study, pregabalin dose, sample size, patients' antipsychotic regimen and severity of psychotic symptoms at baseline. Pregabalin caused no new psychotic symptoms or worsening of these symptoms during the study. Nevertheless, it may be possible that the study sample size was relatively small to determine the differences in amount of side effects. The limitations of

the present study included the slow duration of pregabalin dose titration (which decreased the duration of receiving full dose of pregabalin by the patients), the short period of study, and no female patients. Further studies using larger sample sizes, longer duration, and different dosage in female patients with schizophrenia are recommended. Pregabalin cannot be used as an adjunctive treatment for psychotic symptoms in patients with schizophrenia.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of Mazandaran University of Medical Sciences (Code: 95.1809.REC.MAZUMS.IR). Also, this article has been registered in the Clinical Trial Registration Center of Iran (Code: IRCT2015092711885N7). Written informed consent was obtained from eligible patients and their legally authorized guardian. Participants were informed that they were free to withdraw from the study at any time without any negative effect on their standard treatment process.

Funding

This study was postgraduate thesis of Elham Mahtian toward the Iranian Board of Psychiatry under supervision of Samaneh Farnia and was supported by a grant from the research council of Mazandaran University of Medical Sciences to Samaneh Farnia [Grant No: 1809].

Authors contributions

Study design, interpretation of the obtained data, preparation of the initial draft of the article: Samaneh Farnia, Mehran Zarghami, Narjes Hindu; Supervision of research: Samaneh Farnia, Mehran Zarghami; Writing the initial proposal of the research project, collecting data, preparing the initial draft of the article: Elham Mahtian. Statistical analysis, interpretation of the obtained data: Parisa Eslami, Aida Emadian, Narjes Hindu; Review of the original draft article: All authors

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

مقاله پژوهشی

بررسی اثربخشی و ایمنی افزودن پرگابالین به رژیم آنتی‌سایکوتیک در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن: یک مطالعه پایلوت شش هفته‌ای تصادفی دوسوکور با کنترل دارونما

سمانه فرنیا^۱، الهام مه‌تیان^۱، مهران ضرغامی^۱، پریسا اسلامی پرکوهی^۲، آیدا عمادیان^۳، نرجس هندویی^۴

۱. گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. متخصص پزشکی اجتماعی، واحد ترجمان دانش، معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۳. گروه داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۴. گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، پژوهشکده اعتیاد، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۶ آبان ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش: ۰۷ بهمن ۱۳۹۹
تاریخ انتشار: ۱۱ دی ۱۴۰۰

اهداف: هدف مطالعه حاضر عبارت است از بررسی اثربخشی و ایمنی افزودن پرگابالین به رژیم درمانی آنتی‌سایکوتیک در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن به مدت شش هفته.

مواد و روش‌ها: از میان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن بستری با علائم بالینی پایدار، ۴۸ بیمار به روش در دسترس انتخاب شدند و به طور تصادفی، در دو گروه پرگابالین و دارونما قرار گرفتند (در هر گروه ۲۴ نفر). بیماران در گروه مداخله، در سه هفته اول روزانه ۷۵ میلی‌گرم، و از هفته چهارم روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم پرگابالین همراه با رژیم استاندارد آنتی‌سایکوتیک دریافت کردند. در ابتدای مطالعه و در هفته‌های سوم و ششم پس از شروع آن، اثربخشی پرگابالین با سنجش ارزیابی علائم مثبت و منفی (PANSS) و عوارض حرکتی با سنجش‌های سیمپسون آنگوس کره-آنتوز (SAS) و رتبه بندی رفتاری بارنز آکاتیازیا (BARS) بررسی شد. از لحاظ آماری، P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بر پایه خرد سنجش‌های مثبت، منفی، سایکوپاتولوژی عمومی و امتیاز کلی ارزیابی علائم مثبت و منفی، در پایان هفته ششم درمان، تغییر آماری معناداری در شدت علائم بیماران در هر گروه و همچنین بین دو گروه وجود نداشت. بر اساس نمرات سنجش‌های سیمپسون آنگوس کره-آنتوز و رتبه بندی رفتاری بارنز آکاتیازیا و فراوانی عوارض جانبی، در پایان هفته ششم، تفاوت آماری معناداری بین دو گروه درمان مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: افزودن روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم پرگابالین به رژیم استاندارد آنتی‌سایکوتیک، در بهبود علائم سایکوتیک بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن مؤثر نیست، اما به‌خوبی تحمل می‌شود.

کلیدواژه‌ها:

اسکیزوفرنیا، پرگابالین، داروهای آنتی‌سایکوتیک

مقدمه

نقص‌های شناختی همراه است [۳]. داروهای ضدصرع گزینه‌های جدیدی هستند که می‌توانند از طریق مکانیسم‌های گاباژتروپیک و یا آنتی‌گلوتاماتژتروپیک، علائم اسکیزوفرنیا را تغییر دهند [۴]. نورون‌های حاوی گابا^۱ عملکرد دوپامینژتروپیک را از طریق مهار آزادسازی دوپامین از قسمت پره سیناپتیک نورون، به‌ویژه در سامانه مزولیمبیک، تغییر می‌دهند [۵، ۶]. رابطه سیستم گابا با علائم روان‌پریشی، با اثرات داروی زولپیدم نیز تأیید می‌شود. این دارو در محل اتصال گیرنده گابای مرکزی عمل می‌کند و ممکن است موجب القای هذیان یا توهم در افراد مستعد شود [۷، ۸، ۹].

روان‌گسیختگی (اسکیزوفرنیا) با شیوع طول‌عمر حدوداً ۱ درصد، از پرهزینه‌ترین اختلال‌های روان‌پزشکی محسوب می‌شود [۱]. این اختلال دارای نشانه‌هایی بالینی است که شناخت، تفکر، ادراک و هیجان را درگیر می‌کند. داروهای آنتی‌سایکوتیک ضد دوپامین از داروهای اصلی درمان این اختلال هستند. اما حدود ۱۰ الی ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، با وجود رعایت رژیم درمانی مناسب، از آنتی‌سایکوتیک‌ها سود چندانی نمی‌برند [۲]. از سوی دیگر، در کنار اثرات درمانی مناسب در بسیاری از بیماران، استفاده از این داروها با عوارضی مانند

1. GABA

* نویسنده مسئول:

دکتر نرجس هندویی

نشانی: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی و روانپزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، مؤسسه ترک اعتیاد، گروه فارماکوتراپی.
تلفن: ۰۱۰۷۲۳۲۷۰۹۸ (۹۱۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: nhendoei@mazums.ac.ir, hendoieen@yahoo.com

دو روان‌پزشک مستقل و بر پایه راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی ویرایش پنجم^۴ و مصاحبه بالینی ساختاریافته^۵ تأیید می‌شد [۱۲]؛ دوم، آن‌ها حداقل در دو سال اخیر می‌بایست با داروهای آنتی‌سایکوتیک با دُز درمانی مناسب تحت درمان می‌بودند و در سه ماه اخیر نیز علائم بالینی آن‌ها پایدار می‌بود. منظور از پایدار بودن علائم بالینی این است که طی سه ماه پیش از آغاز مطالعه، آن‌ها نباید به دلیل نگرفتن پاسخ درمانی مناسب، به افزایش دُز آنتی‌سایکوتیک دریافتی یا تغییر رژیم آنتی‌سایکوتیک نیازی داشتند.

معیارهای خروج بیماران از مطالعه عبارت بودند از: وجود بیماری‌های جسمانی، نورولوژیک و یا هرگونه اختلال روان‌پزشکی براساس معیار راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی ویرایش پنجم؛ عقب‌ماندگی ذهنی؛ دریافت ECT در شش ماه پیش از شروع مطالعه؛ سابقه اختلالات مصرف مواد (به‌جز نیکوتین) در شش ماه قبل از شروع مطالعه و یا مثبت شدن تست ادرار غربالگری مواد قبل از ورود به مطالعه؛ سابقه دریافت پراگبالین در شش ماه قبل از شروع مطالعه؛ واکنش حساسیتی نسبت به پراگبالین و یا دیگر اجزای تشکیل‌دهنده دارو یا دارونما و افزایش ۲۰ درصدی در نمره کل سنجه ارزیابی علائم مثبت و منفی^۶ اسکیزوفرنیا^۷ در حین انجام مطالعه است [۱۳].

حجم نمونه

مبنای محاسبه حجم نمونه عبارت بود از آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر^۸ و متغیر وابسته اصلی نمره ارزیابی علائم مثبت و منفی کل. با توجه به اینکه در مطالعات مشابه قبلی، نتایج مربوط به همبستگی و ضریب تصحیح Non-sphereicity بین اندازه‌های تکراری متغیر گزارش نشده است. برای محاسبه حجم نمونه با فرض یکسان بودن واریانس و همبستگی بین اندازه‌های تکراری، effect Size F، ۰/۲۵، ضریب همبستگی پیرسون ۰/۳ و ضریب تصحیح non-sphereicity، ۱ در نظر گرفته شد. با توجه به مقادیر اشاره‌شده، حداقل حجم نمونه لازم برای تجزیه و تحلیل فاکتور درون‌فردی^۹ از ۳۰ نفر، فاکتور بین‌فردی^{۱۰} از ۴۸ نفر، و اثرات تعاملی زمان در درمان^{۱۱} از ۲۴ نفر به دست آمد. بر این اساس، توان آماری مطالعه با حجم نمونه ۴۸ نفر (۲۴ نفر در هر گروه) ۸۰ درصد و سطح اطمینان ۵ درصد

از آنجا که داروهای گابائرتریک روی بخش دوپامینی مزوپره فرونتوکورتیکال^۲ عمل می‌کنند و فعالیت دوپامینرتریک را کاهش می‌دهند، ممکن است موجب کاهش علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا شوند [۹].

پراگبالین یک آنالوگ ساختمانی گابا است که به پروتئین آلفا دو - دلتای^۳ کانال‌های کلسیمی باند می‌شود [۴، ۱۰] و از طریق آزاد کردن عصب رسانی‌هایی مانند گلوتامات، نورآدرنالین و ماده P در نورون‌های هیپراکتیو، موجب اثرات ضداضطرابی، ضد درد و ضد صرع می‌شود [۵]. پراگبالین به دلیل اتصال پایین به پروتئین‌های پلاسما، عدم متابولیسم کبدی و حذف میزان بالایی از دارو توسط کلیه‌ها، به عنوان مسیر اصلی حذف دارو از بدن، تداخلات فارماکوکینتیکی بارزی با آنتی‌سایکوتیک‌ها دارد، البته به‌جز کلوزاپین. همچنین در مقایسه با بنزودیازپین‌ها، پتانسیل محدودی برای سوءمصرف این دارو و وابستگی به آن گزارش شده است و برای درمان طولانی‌مدت علائم اضطرابی، ممکن است جایگزین مناسبی برای بنزودیازپین‌ها باشد [۵].

تا آنجا که محققان مطالعه حاضر اطلاع دارند، درباره اثربخشی و ایمنی افزودن پراگبالین به رژیم درمانی استاندارد آنتی‌سایکوتیکی در درمان علائم روان‌پریشی و اضطرابی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، تاکنون مطالعات اندکی انجام شده است [۴، ۶، ۱۱]. همچنین به دلایلی چون پایین بودن حجم نمونه، نبود گروه کنترل دُز پراگبالین و نیز شدت علائم سایکوتیکی بیماران در پایه، این مطالعات با نتایج متفاوتی همراه بوده است. بنابراین، با توجه به در دسترس بودن پراگبالین یا حداقل عدم تداخل فارماکوکینتیکی آن با اکثر داروهای آنتی‌سایکوتیک، یک پروفایل ایمنی دارویی تهیه شد که مشتمل بود بر گزارش‌هایی درباره اثرات ضداضطرابی و ضدافسردگی پراگبالین و مطالعه پایلوت تصادفی دوسوکور با کنترل دارونما. بدین ترتیب، به مدت ۶ هفته، به ارزیابی اثربخشی و ایمنی افزودن پراگبالین به رژیم درمانی آنتی‌سایکوتیک در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن پرداخته شود.

روش

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با کنترل دارونما و موازی با کد اخلاق IRCT2015092711885N7 روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن بستری در استان مازندران از بهمن ۱۳۹۵ تا خرداد ۱۳۹۶ انجام گرفت.

نمونه‌های حاضر در این مطالعه، از بین بیماران مذکر ۱۸ الی ۶۵ سال به روش در دسترس انتخاب شدند. در انتخاب آن‌ها دو معیار ملاک بود: اول، ابتلا به اسکیزوفرنیای مزمن که می‌بایست توسط

4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)

5. Structured Clinical Interview

6. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

7. Schizophrenia

8. Repeated Measures ANOVA

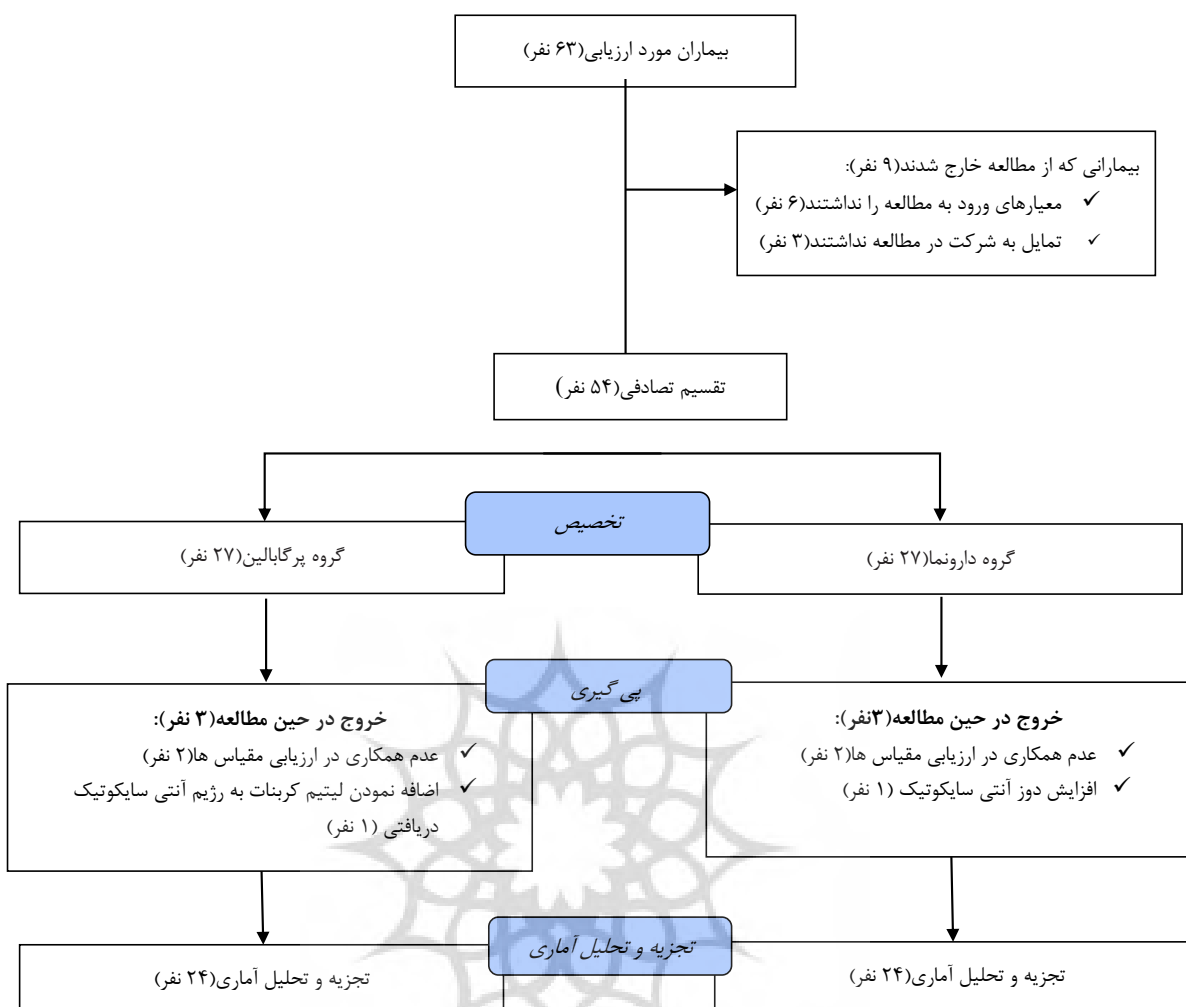
9. Time Effect

10. Treatment Effect

11. Time by Treatment Effect

2. Mesoprefrontocortical

3. Alpha 2-δ



مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

تصویر ۱. فلوجارت روند اجرای مطالعه

گزارش شد. با در نظر گرفتن احتمال ریزش ۱۰ درصدی حجم نمونه در طول مطالعه، تعداد بیماران در هر گروه حداقل ۲۷ نفر (جمعاً ۵۴ نفر در هر دو گروه) بود.

در این مطالعه، ۶۳ بیمار بررسی شدند که از بین آن‌ها، ۵۴ بیمار از معیارهای ورود به مطالعه برخوردار بودند. در نهایت ۴۸ بیمار به مطالعه پیوستند: ۲۴ بیمار در گروه پرگابالین و ۲۴ بیمار در گروه کنترل (تصویر شماره ۱).

تصادفی‌سازی و مداخله

بیماران به صورت تصادفی، در بلوک‌های چهارتایی و به نسبت ۱:۱ در گروه آزمایش و گروه کنترل قرار گرفتند. تصادفی‌سازی توسط مجری اول مطالعه انجام گرفت. در گروه آزمایش، بیماران علاوه بر رژیم درمانی استاندارد آنتی‌سایکوتیک که از قبل می‌گرفتند، در هفته‌های اول تا سوم، روزانه یک عدد کپسول پرگابالین ۷۵ میلی‌گرمی (سبحان، ایران)، و از هفته چهارم تا انتهای مطالعه، روزانه دو عدد کپسول پرگابالین ۷۵ میلی‌گرمی

(در دو دُز جداگانه) دریافت کردند. در گروه کنترل نیز بیماران علاوه بر رژیم درمانی استاندارد آنتی‌سایکوتیک که از قبل دریافت می‌کردند، با الگویی مشابه الگوی دُز دریافتی گروه پرگابالین، کپسول دارونما را دریافت کردند که از نظر شکل، بو، مزه، اندازه و رنگ، شبیه کپسول پرگابالین بود. کپسول دارونما در دانشکده داروسازی ساری تهیه شد. روان‌پزشک معالج، پرستار، دستیار روان‌پزشک، ارزیاب و تحلیلگر آماری، هیچ‌یک از گروه آزمایش و کنترل آگاه نبودند. با توجه به اینکه در بیماران دریافت‌کننده دُزهای بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم پرگابالین در روز، برخی عوارض شناختی و تشدید علائم روان‌پریشی گزارش شده است [۱۴، ۱۵] و در تنها مطالعه بالینی دوسوکور در این زمینه توسط جواهری و همکاران دُز تجویزی پرگابالین ۱۰۰ میلی‌گرم در روز بوده است. در مطالعه حاضر، برای جلوگیری از عوارض مذکور، حداکثر دُز تجویزی پرگابالین ۱۵۰ میلی‌گرم در روز در نظر گرفته شد [۶].

در طول مطالعه، بیمارانی که حداقل از یک ماه قبل از ورود به مطالعه، برای کنترل عوارض حرکتی ناشی از داروهای

سمانه فرنیبا و همکاران. بررسی اثربخشی و ایمنی افزودن پرگابالین به رژیم آنتی‌سایکوتیک در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن

در طول مطالعه، بیمارانی که حداقل از یک ماه قبل از ورود به مطالعه، برای کنترل عوارض حرکتی ناشی از داروهای

تصادفی‌سازی و مداخله

بیماران به صورت تصادفی، در بلوک‌های چهارتایی و به نسبت ۱:۱ در گروه آزمایش و گروه کنترل قرار گرفتند. تصادفی‌سازی توسط مجری اول مطالعه انجام گرفت. در گروه آزمایش، بیماران علاوه بر رژیم درمانی استاندارد آنتی‌سایکوتیک که از قبل می‌گرفتند، در هفته‌های اول تا سوم، روزانه یک عدد کپسول پرگابالین ۷۵ میلی‌گرمی (سبحان، ایران)، و از هفته چهارم تا انتهای مطالعه، روزانه دو عدد کپسول پرگابالین ۷۵ میلی‌گرمی

رفتاری بارنز آکاتیسیا در طول مطالعه، از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر (تکرار شونده)^{۱۴} استفاده شد. در صورت برقرار نبودن فرض کرویت، از روش آزمون تعدیل شده گرین هاوس - گیزر^{۱۵} استفاده شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نسخه ۲۰ نرم‌افزار SPSS^{۱۶} انجام گرفت و سطح معناداری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در متغیرهای جمعیت‌شناختی و پارامترهای بالینی بیماران، تفاوت معناداری بین دو گروه در پایه مشاهده نشد ($P > 0/05$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۲ نتایج تحلیل اثر درون‌گروهی هر مداخله در طول زمان (اثر زمان) و نیز نتایج تحلیل اثر بین‌گروهی (اثر متقابل زمان × مداخله) حاصل از آزمون اندازه‌گیری تکراری را نشان می‌دهد.

بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر، تغییر شدت علائم سایکوتیک بیماران بر پایه خرده‌سنجه‌های مثبت، منفی، سایکوپاتولوژی عمومی و امتیاز کلی ارزیابی علائم مثبت و منفی در طول مطالعه (اثر زمان)، در هیچ‌یک از دو گروه از نظر آماری معنادار نبود. همچنین رفتار هر دو گروه در طول مطالعه (اثر متقابل زمان × مداخله) مشابه بود و از نظر آماری، تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. به بیان دیگر، از نظر تغییر شدت علائم سایکوتیک مثبت، منفی، سایکوپاتولوژی عمومی و امتیاز کلی ارزیابی علائم مثبت و منفی، تفاوتی بین دو گروه در طول مطالعه دیده نشد (جدول شماره ۲). بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر، در نمرات سنجه‌های سیمپسون آنگوس کره-آنتوز و رتبه بندی رفتاری بارنز آکاتیسیا در طول مطالعه (اثر زمان)، از نظر آماری تغییر معناداری در هر دو گروه گزارش شد (جدول شماره ۳). اما در نمرات سنجه‌های سیمپسون آنگوس کره-آنتوز و رتبه بندی رفتاری بارنز آکاتیسیا، رفتار هر دو گروه در طول زمان (اثر متقابل زمان × مداخله) مشابه بود و از نظر آماری، تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۳).

عوارض جانبی و مشکلات بالینی

در طول مطالعه، هیچ عارضه جانبی جدی، مرگ و نیز القا یا تشدید علائم سایکوتیک رخ نداد. شایع‌ترین عوارض گزارش شده

آنتی‌سایکوتیک، داروی آنتی‌کولینرژیک (تری هگزیل فنیدیل/ بی‌پریدین) دریافت می‌کردند، به مصرف این داروها ادامه دادند و در صورت تحریک‌پذیری یا بی‌خوابی، لورازپام گرفتند. دُز داروهای آنتی‌سایکوتیک نیز در طول مطالعه ثابت ماند.

پیامدهای ارزیابی شده مطالعه

برای ارزیابی شدت علائم سایکوتیکی بیماران از ارزیابی علائم مثبت و منفی، برای ارزیابی عوارض حرکتی آن‌ها از مقیاس‌های رتبه بندی رفتاری بارنز آکاتیسیا^{۱۷} و سیمپسون آنگوس کره-آنتوز^{۱۸} استفاده شد (۱۷، ۱۶، ۱۳). سنجه‌های مذکور در زمان پایه، یعنی در هفته‌های سوم و ششم پس از شروع مطالعه ارزیابی شدند. پایایی و اعتبار سنجه‌های مذکور در چندین کارآزمایی بالینی در ایران تأیید شده است [۲۱-۲۰، ۱۸].

به منظور ارزیابی ایمنی مداخلات در طول مطالعه، علاوه بر سنجه‌های سیمپسون آنگوس کره-آنتوز و رتبه بندی رفتاری بارنز آکاتیسیا، چک‌لیستی از عوارض شایع پرگابالین تهیه شد که در هر ویزیت، از بیماران درباره آن‌ها سؤال می‌شد. علائم حیاتی بیماران (مانند فشار خون سیستولی و دیاستولی، دمای بدن و غیره) هر هفته دو بار توسط پرستاران آموزش دیده چک می‌شد. همچنین در زمان پایه و در انتهای مطالعه، از بیماران تست‌های عملکرد کبد، کلیه، تیروئید، سلول‌های خونی، قند خون ناشتا و پروفایل لیپید انجام شد. برای بررسی مصرف مواد غیرمجاز نیز در زمان پایه تست غربالگری ادرار از بیماران انجام گرفت.

از زمان پایه تا زمان‌های مورد ارزیابی مختلف، میزان تغییرات نمره ارزیابی علائم مثبت و منفی به عنوان پیامد اولیه، و میزان تغییرات نمرات سنجه‌های سیمپسون آنگوس کره-آنتوز، رتبه بندی رفتاری بارنز آکاتیسیا و فراوانی عوارض جانبی به عنوان پیامد ثانویه مطالعه در نظر گرفته شدند.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

برای بررسی شرط توزیع نرمال داده‌ها، از آزمون کولموگورف - اسمیرنوف استفاده شد. توصیف داده‌های کمی همراه با میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی، با استفاده از تعداد و درصد فراوانی انجام گرفت. برای بررسی ویژگی‌های پایه‌ای نمونه‌های مطالعه‌شده در دو گروه آزمایش و کنترل، از آزمون‌های آماری (کای اسکور یا آزمون دقیق فیشر برای متغیرهای کیفی، و تی‌تست مستقل یا من‌ویتنی برای متغیرهای کمی) استفاده شد. برای بررسی اثر زمان، درمان و اثرات متقابل زمان × درمان، نمرات خرده‌سنجه‌ها، نمره کل ارزیابی علائم مثبت و منفی و نمرات سنجه‌های سیمپسون آنگوس کره-آنتوز و رتبه بندی

14. Repeated Measures Analysis

15. Green House Geisser

16. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)

12. Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)

13. Simpson-Angus Scale (SAS)

جدول ۱. داده‌های جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران در دو گروه پره گابالین و دارونما در پایه (۲۴ نفر)

متغیرها	میانگین \pm انحراف معیار / تعداد (درصد)		سطح معنی داری
	پره گابالین	دارونما	
سن، سال	۴۶/۸۱ \pm ۱۳/۵	۴۵/۴۱ \pm ۱۰/۰۶	۰/۶
مدت زمان ابتلا به بیماری	۱۱/۹۲ \pm ۵/۲۶	۱۱/۱ \pm ۸/۶	۰/۶
آنتی‌سایکوتیک دریافتی	۱۲ (۵۰)	۱۳ (۵۴)	۰/۷
تری فلورپرازین	۱۲ (۵۰)	۱۱ (۴۶)	۰/۷
ریسپریدون	۱۲ (۵۰)	۱۱ (۴۶)	۰/۷
دوز آنتی‌سایکوتیک دریافتی* (میلی گرم در روز)	۹۹۸ \pm ۱۳۳/۴	۹۹۰ \pm ۱۰۲/۴	۰/۹
خرده‌مقیاس مثبت بر سنج ارزیابی علائم مثبت و منفی	۷/۵ \pm ۱۴/۰۴	۶/۴ \pm ۱۴/۵	۰/۸
خرده‌مقیاس منفی بر سنج ارزیابی علائم مثبت و منفی	۲۶/۰۸ \pm ۱۰/۳	۲۶/۰۸ \pm ۱۰/۶	۱
خرده‌مقیاس عمومی بر سنج ارزیابی علائم مثبت و منفی	۴۷/۳ \pm ۱۵/۱	۴۷/۱۳ \pm ۱۳/۵	۰/۹
نمره کل سنج ارزیابی علائم مثبت و منفی	۸۷/۴ \pm ۲۳/۵	۸۷/۷ \pm ۲۱/۹	۰/۹
نمره رتبه بندی رفتاری بارنز آکاتیازیا	۰/۵۴ \pm ۰/۹۲	۰/۹۲ \pm ۰/۴۲	۰/۶
نمره سنج‌های سیمپسون آنکوس کره-آتوز	۱/۲ \pm ۱/۴	۱/۵ \pm ۲/۲	۰/۰۵

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالین ایران

* معادل‌سازی شده بر اساس کلروپرومازین

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثربخشی و ایمنی افزودن روزانه ۱۵۰ میلی گرم پره‌گابالین به رژیم درمانی آنتی‌سایکوتیک بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن به مدت شش هفته، شبیه اثربخشی و ایمنی افزودن دارونما به رژیم درمانی آنتی‌سایکوتیک این دسته از بیماران است. تاکنون مطالعات اندکی در این زمینه

در طول مطالعه در هر دو گروه عبارت بودند از: لرزش، خشکی دهان و خواب‌آلودگی روزانه. در خصوص فراوانی عوارض جانبی در هر دو گروه، تفاوت آماری معناداری گزارش نشد (جدول شماره ۴). هیچ‌یک از بیماران عوارضی را که رفع آن مستلزم کاهش دوز و یا خروج از مطالعه باشد گزارش نکردند و نتایج تست‌های آزمایشگاهی نیز، هم در ابتدای مطالعه و هم در انتهای آن، تقریباً طبیعی بودند.

جدول ۲. میانگین نمرات سه خرده‌مقیاس و نمره کل مقیاس PANSS در دو گروه پره گابالین و دارونما طی مطالعه (تعداد افراد در هر گروه: ۲۴ نفر)

خرده‌مقیاس	میانگین \pm انحراف معیار			سطح معنی داری	
	پایه	هفته سوم	هفته ششم	اثر مداخله	اثر تقابل مداخله و زمان
پره گابالین مثبت	۱۴/۰۴ \pm ۷/۵	۱۴/۳ \pm ۸/۰۴	۱۴/۳ \pm ۸/۰۴	$F(۱/۴۶) = ۰/۰۲$ $P = ۰/۸$	$F(۱/۴۶) = ۲/۱$ $P = ۰/۱$
	دارونما	۱۴/۵ \pm ۶/۵	۱۴/۵ \pm ۶/۵	$F(۴۶/۱) = ۳/۸$ $P = ۰/۰۶$	
پره گابالین منفی	۲۶/۰۸ \pm ۱۰/۳	۲۵/۷ \pm ۹/۵	۲۵/۷ \pm ۹/۵	$F(۱/۴۶) = ۰/۰۰۷$ $P = ۰/۹۳$	$F(۴۷/۸، ۱/۰۴) = ۰/۵$ $P = ۰/۴$
	دارونما	۲۶/۰۸ \pm ۱۰/۶	۲۶/۰۸ \pm ۱۰/۷	$F(۴۷/۸، ۱/۰۴) = ۰/۸$ $P = ۰/۴$	
سایکوباتولوژی عمومی	۴۷/۳ \pm ۱۵/۱	۴۷/۶ \pm ۱۵/۵	۴۷/۷ \pm ۱۵/۶	$F(۱/۴۶) = ۰/۰۰۵$ $P = ۰/۹۴$	$F(۴۷/۲، ۱/۰۳) = ۰/۳$ $P = ۰/۶$
	دارونما	۴۷/۱ \pm ۱۳/۵	۴۷/۲ \pm ۱۳/۴	$F(۴۷/۲، ۱/۰۳) = ۱/۸$ $P = ۰/۲$	
نمره کل	۸۷/۴ \pm ۲۳/۵	۸۷/۶ \pm ۲۳/۹	۸۷/۷ \pm ۲۳/۱	$F(۱/۴۶) = ۰/۰۰۱$ $P = ۰/۹۷$	$F(۴۶/۲، ۱/۰۰۶) = ۰/۰۱$ $P = ۰/۹$
	دارونما	۸۷/۷ \pm ۲۱/۹	۸۷/۸ \pm ۲۲/۰۵	$F(۴۶/۲، ۱/۰۰۶) = ۰/۰۲$ $P = ۰/۶$	

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالین ایران

جدول ۳. میانگین نمرات مقیاس های SAS و BARS در دو گروه پرگابالین و دارونما طی مطالعه (تعداد افراد در هر گروه: ۲۴ نفر)

مقیاس	گروه	میانگین \pm انحراف معیار			سطح معنی داری	
		پایه	هفته سوم	هفته ششم	اثر زمان	اثر مداخله و اثر تقابل مداخله و زمان
SAS	پرگابالین	۱/۴ \pm ۱/۲	۱/۴ \pm ۱/۲	۱/۰ \pm ۰/۹	F (۱/۴۶) = ۶/۳ P = ۰/۰۱	F (۱/۴۶) = ۰/۴ P = ۰/۰۵
	دارونما	۲/۲ \pm ۱/۵	۲/۲ \pm ۱/۵	۲/۰۴ \pm ۱/۴	F (۱/۴۶) = ۵/۱ P = ۰/۰۳	F (۱/۴۶) = ۰/۴ P = ۰/۰۵
BARS	پرگابالین	۰/۵۴ \pm ۰/۹۲	۰/۳۸ \pm ۰/۹	۰/۲۱ \pm ۰/۶	F (۵/۷۲، ۱/۸) = ۴/۶ P = ۰/۰۱	F (۸۵/۲، ۱/۸) = ۰/۶ P = ۰/۰۵
	دارونما	۰/۴۲ \pm ۰/۹۲	۰/۴۲ \pm ۰/۹۷	۰/۲۵ \pm ۰/۶	F (۱/۴۶) = ۰/۰۴ P = ۰/۹۴	F (۱/۴۶) = ۰/۰۴ P = ۰/۹۴

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

استاندارد آنتی‌سایکوتیک بیماران بررسی شده، توانست طی پنج تا هشت هفته (میانگین ۶ تا ۷ هفته) شدت علائم سایکوتیک بیماران را به‌جز علائم منفی (بر اساس ارزیابی علائم مثبت و منفی) به طور بارزی کاهش دهد. این علائم سایکوتیک عبارت بودند از: علائم اضطراب براساس پرسشنامه اضطراب هامیلتون^{۲۲}، علائم افسردگی بر اساس مقیاس افسردگی کلگری برای اسکیزوفرنی^{۲۳}. افزودن پرگابالین پس از قطع کامل بنزودیازپین و کاهش دُز آنتی‌سایکوتیک‌های دریافتی صورت گرفت.

علت تفاوت نتایج مطالعه حاضر با مطالعه انگلیش و همکاران، صرف نظر از تفاوت نوع مطالعه، می‌تواند تفاوت در دُز تجویزی روزانه پرگابالین و شدت علائم سایکوتیک در پایه باشد. گزارش انگلیش و همکاران یک مطالعه مشاهده‌ای از نوع گزارش موارد و بدون گروه کنترل بود. نبودن گروه کنترل در این مطالعه، تعمیم نتایج آن به پرگابالین را محدود می‌کند.

همچنین در مطالعه انگلیش و همکاران، پنج بیمار با کلوزاپین تحت درمان بودند. انتخاب کلوزاپین که به عنوان یک آنتی‌سایکوتیک در درمان بیماران دارای علائم سایکوتیک مقاوم استفاده می‌شود، نشان می‌دهد که علائم سایکوتیک پایه بیماران مطالعه‌شده انگلیش و همکاران، در مقایسه با بیماران مطالعه حاضر، شدیدتر بوده است.

22. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA)

23. Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)

روی نمونه‌های انسانی انجام شده است که آن‌ها هم با نتایج متناقضی همراه بوده‌اند. این مطالعات عبارت‌اند از: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با کنترل دارونما توسط جواهری و همکاران؛ یک گزارش موردی^{۱۷} توسط شونفلد- لکوئونا^{۱۸} و همکاران؛ و یک گزارش موارد^{۱۹} توسط انگلیش^{۲۰} و همکاران. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه جواهری^{۲۱} و همکاران هم‌راستا، و با نتایج مطالعات شونفلد- لکوئونا^{۱۸} و همکاران انگلیش و همکاران هم‌راستا نبوده است [۴-۶].

در مطالعه جواهری و همکاران، همانند مطالعه حاضر، افزودن روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم پرگابالین به رژیم درمانی ۲۸ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن به مدت شش هفته، نتوانست علائم سایکوتیکی بیماران را بهبود ببخشد [۶].

نتایج گزارش موارد انگلیش و همکاران از بررسی ۱۱ بیمار بستری با علائم بالینی پایدار به دست آمده‌اند که ۱۰ نفر از آن‌ها به اسکیزوفرنیا مبتلا بودند [۴]. نتایج این گزارش، برخلاف نتایج مطالعه حاضر، نشان می‌دهند که افزودن روزانه ۲۲۵ تا ۶۰۰ میلی‌گرم (میانگین ۳۱۳/۶ میلی‌گرم) پرگابالین به رژیم درمانی

17. Case report

18. Schönfeldt-Lecuona

19. Case series

20. Englisch

21. Javahery

جدول ۴. فراوانی عوارض جانبی گزارش شده در هر گروه طی مطالعه

عارضه جانبی	تعداد (درصد)	
	پرگابالین	دارونما
ترمور	۲(۸/۳)	۲(۸/۳)
خشکی دهان	۱(۴/۱)	۲(۸/۳)
خواب‌آلودگی	۳(۱۲/۵)	۱(۴/۱)

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

تصادفی و برخوردار از توان مطالعاتی بالا با دُزهای مختلف پِراگابالین همراه با کنترل دارونما طراحی و انجام شود.

در مطالعه حاضر، افزودن پِراگابالین به رژیم آنتی‌سایکوتیک، با عوارضی مشابه با عوارض گروه شاهد همراه بود و در طول مطالعه، القا یا تشدید علائم روان‌پریشی در افراد دریافت‌کننده پِراگابالین گزارش نشد. در مقابل، برخی از مطالعات عوارضی نورولوژیکی را پس از تجویز پِراگابالین با دُزهای بالاتر در بیماران بدون سابقه قبلی سایکوز گزارش کرده‌اند. عوارضی چون تغییر در وضعیت هوشیاری، عملکرد شناختی، القای روان‌پریشی و توهم‌های بینایی [۷، ۸، ۱۴، ۱۵، ۲۴]. در مطالعه حاضر، به دلیل احتمال بروز عوارض شناختی و یا تشدید علائم روان‌پریشی، دُز پِراگابالین روزانه فقط تا ۱۵۰ میلی‌گرم افزایش داده شد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که افزودن ۱۵۰ میلی‌گرم پِراگابالین به رژیم استاندارد آنتی‌سایکوتیک بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن، در بهبود علائم سایکوتیک مؤثر نیست، اما به خوبی تحمل می‌شود.

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی همراه بود. محدودیت اول یکسان نبودن رژیم درمانی آنتی‌سایکوتیک دریافتی بیماران بود. یکسان نبودن رژیم درمانی بیماران می‌تواند اثرات درمانی کمکی پِراگابالین بر یک رژیم آنتی‌سایکوتیکی مشخص را سخت کند، زیرا مکانیسم عملکرد آنتی‌سایکوتیک‌ها متفاوت است و این ممکن است در یک رژیم درمانی ترکیبی با پِراگابالین، با پاسخ‌های درمانی متفاوتی همراه باشد. البته، یکسان نبودن رژیم درمانی آنتی‌سایکوتیک در بیماران مطالعه‌شده یک مزیت هم داشت و آن اعتبار خارجی بالا، یعنی تعمیم آسان‌تر نتایج مطالعه حاضر به جمعیت واقعی بیماران است.

محدودیت دوم انجام مطالعه در بیماران دارای علائم کلینیکی مزمن و پایدار بود. در مطالعات انجام‌شده تاکنون، اکثر بیماران در مرحله مزمن بیماری قرار داشتند و چندین سال از زمان تشخیص بیماری آن‌ها گذشته بود. بنابراین، قبل از افزودن پِراگابالین به رژیم آنتی‌سایکوتیک نهایی، ممکن بود آنتی‌سایکوتیک‌های دیگری را نیز دریافت کرده باشند. با توجه به اینکه پیشرفت ناهنجاری در ساختمان قسمت‌های مختلف مغز بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا در طول زمان اتفاق می‌افتد، می‌توان فرض کرد که پاسخ درمانی پس از افزودن پِراگابالین، در بیماران که در مراحل اولیه بیماری قرار دارند، متفاوت با بیماران مزمن باشد.

محدودیت سوم به جنسیت مذکر نمونه‌های مطالعه‌شده مربوط بود. این محدودیت تعمیم نتایج مطالعه حاضر به زنان مبتلا به اسکیزوفرنیا را سخت می‌کند. همچنین به‌جز مطالعه جواهری و همکاران که به جنسیت افراد شرکت‌کننده اشاره‌ای نکرده است

تعداد کمتر نمونه‌های بررسی‌شده در مطالعه انگلیش و همکاران در مقایسه با مطالعه حاضر را می‌توان یکی دیگر از عوامل تأثیرگذار در تفاوت نتایج به‌دست‌آمده دانست. پایین بودن تعداد نمونه‌های بررسی‌شده در مطالعه انگلیش و همکاران، احتمال بروز خطای بتا در آن مطالعه افزایش می‌دهد.

تا آنجا که نویسندگان مطالعه حاضر اطلاع دارند، تاکنون به تداخل فارماکوکینتیکی بارزی بین پِراگابالین و آنتی‌سایکوتیک‌ها (به‌جز کلوزاپین) اشاره نشده است [۴، ۵، ۲۲]. در یک گزارش موردی، تجویز هم‌زمان کلوزاپین و پِراگابالین در یک بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا، با افزایش سطح سرمی کلوزاپین و عوارض جانبی آن همچون افزایش خواب‌آلودگی همراه شد [۲۳]. در این گزارش موردی، وجود رقابت بین کلوزاپین و پِراگابالین در حذف فعال از طریق کلیه‌ها نیز به عنوان مکانیسم پیشنهادی برای افزایش سطح سرمی کلوزاپین در مصرف هم‌زمان با پِراگابالین ذکر شده است. در این گزارش موردی، مصرف هم‌زمان کلوزاپین (۶۰۰ میلی‌گرم در روز) با پِراگابالین (۲۵۰ میلی‌گرم در روز)، با افزایش سطح سرمی کلوزاپین از ۰/۴۶ میلی‌گرم در لیتر به ۱/۷ میلی‌گرم در لیتر همراه بود.

در مطالعه انگلیش و همکاران، سطح سرمی کلوزاپین چک نشد، اما با توجه به دریافت کلوزاپین توسط ۵ بیمار مطالعه‌شده و وجود تداخل فارماکوکینتیکی اشاره‌شده بین کلوزاپین و پِراگابالین، افزودن پِراگابالین ممکن است موجب افزایش سطح سرمی کلوزاپین شده باشد. در این صورت، به‌سختی می‌توان تشخیص داد که آیا بهبودی علائم سایکوتیک و اضطرابی بیماران، ناشی از افزایش سطح سرمی رژیم درمانی آنتی‌سایکوتیک، یعنی کلوزاپین، بوده است یا ناشی از افزودن پِراگابالین.

در مطالعه شونفلد-لکوتونا و همکاران نیز، روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم پِراگابالین به ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلوزاپین افزوده شد [۵] و در نهایت بهبود بارزی در علائم بالینی بدین ترتیب گزارش شد: بهبود در علائم اضطرابی براساس کاهش نمره سؤال ۲ از پرسشنامه ارزیابی روانپزشکی^{۲۴} و سؤال ۲ از بخش ارزیابی علائم عمومی در ارزیابی علائم مثبت و منفی و بهبود در علائم توهم شنوایی و کلامی بر اساس کاهش نمره سؤال ۱۲ از پرسشنامه ارزیابی روانپزشکی و سؤال ۳ از بخش ارزیابی علائم مثبت در ارزیابی علائم مثبت و منفی.

با توجه به نتایج دو مطالعه مذکور، می‌توان این فرضیه را مطرح کرد که افزودن دُز بالای پِراگابالین به رژیم درمانی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، ممکن است با نتایج مثبتی در بهبود علائم سایکوتیک بیماران همراه باشد. در مطالعه جواهری و همکاران به رژیم درمانی آنتی‌سایکوتیک بیماران اشاره‌ای نشده است و در مطالعه حاضر نیز هیچ‌یک از بیماران کلوزاپین دریافت نکردند [۶]. برای تأیید یا رد فرضیه مطرح‌شده، ضروری است برخی کارآزمایی‌های بالینی

24. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

[۶]، در دو مطالعه دیگر انجام شده در این زمینه، تعداد بیماران مرد از بیماران زن بیشتر بوده است [۴، ۵].

در مطالعه حاضر، جهت به حداقل رساندن احتمال وقوع عوارض وابسته به دُز و سرعت تیتراسیون، چون القا یا تشدید روان‌پریشی و مدت‌زمان تیتراسیون پراگالین، به آرامی صورت گرفت. همین سبب شد بیماران تنها برای ۳ هفته روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم پراگالین دریافت کنند.

برای تأیید یا رد نتایج مطالعه حاضر، طراحی و انجام مطالعات بالینی با حجم نمونه بیشتر، مدت‌زمان طولانی‌تر و دُزهای متفاوت پراگالین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا در اپیزودهای مختلف بیماری و در هر دو جنس ضروری است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد اخلاق: 95.1809.REC.MAZUMS.IR) تأیید شد. همچنین این مقاله در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (کد: IRCT2015092711885N7) به ثبت رسیده است. در ابتدا، هدف از این مطالعه و مراحل انجام آن به بیماران یا قیم قانونی آن‌ها توضیح داده شد و سپس با جلب رضایت، بیماران وارد مطالعه شدند. همچنین به بیماران اطمینان داده شد در هر زمان که تمایل داشته باشند، می‌توانند از مطالعه خارج شوند، بدون اینکه خللی در روند درمان آن‌ها به وجود آید.

حامی مالی

مطالعه حاضر از پایان‌نامه دکترای تخصصی روان‌پزشکی دکتر الهام مه‌تیان استخراج شده است. این پایان‌نامه تحت نظارت دکتر سمانه فرنی انجام گرفته است. هزینه انجام مطالعه نیز توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به مجری طرح تحقیقاتی، دکتر سمانه فرنی، پرداخت شد (شماره طرح: IR.MAZUMS.REC.95.1809).

مشارکت‌نویسندگان

طراحی مطالعه، تفسیر داده‌های به‌دست‌آمده، تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله: سمانه فرنی، مه‌رمان ضرغامی، نرجس هندویی؛ نظارت بر انجام پژوهش: سمانه فرنی، مه‌رمان ضرغامی؛ نوشتن پروپوزال اولیه طرح تحقیقاتی، جمع‌آوری داده‌ها، تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله: الهام مه‌تیان. تجزیه و تحلیل آماری، تفسیر داده‌های به‌دست‌آمده: پرینسا اسلامی، آیدا عمادیان، نرجس هندویی؛ بازنگری پیش‌نویس اولیه مقاله: همه نویسندگان.

References

- [1] Potkin SG, Phiri P, Szedegi A, Zhao J, Alphs L, Cazorla P. "Long-term effects of asenapine or olanzapine in patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: A pooled analysis". *Schizophr Research*. 2013; 150(2-3):442-9. [DOI:10.1016/j.schres.2013.08.024] [PMID]
- [2] Earley W, Guo H, Daniel D, Nasrallah H, Durgam S, Zhong Y, et al. "Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data". *Schizophr Research*. 2019; 204:282-8. [DOI:10.1016/j.schres.2018.08.020] [PMID]
- [3] Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(5): 1322-9. [DOI:10.1038/npp.2008.200] [PMID]
- [4] Englisch S, Eer A, Enning F, Hohmann S, Schanz H, Zink M. "Augmentation with pregabalin in schizophrenia". *Journal of Clinical Psychopharmacol*. 2010; 30(4): 437-40. [DOI:10.1097/JCP.0b013e3181e5c095] [PMID]
- [5] Schönfeldt-Lecuona C, Wolf RC, Osterfeld ND, Vasic N, Connemann BJ, Schmid M, et al. "Pregabalin in the treatment of schizophrenic anxiety". *Pharmacopsychiatry*. 2009; 42(3):124-5. [DOI:10.1055/s-0028-1112128] [PMID]
- [6] Javahery T, Tayyebi A, Belyad MR. "The effect of adding pregabalin to conventional treatment in schizophrenia patients, for improving positive, negative and general symptoms of these patient". *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2016; 5(9S):282-7. <https://www.ijmrhs.com/medical-research/the-effect-of-adding-pregabalin-to-conventional-treatment-in-schizophrenia-patients-for-improving-positive-negative-and-.pdf>
- [7] Mousailidis G, Papanna B, Salmon A, Sein A, Al-Hillawi Q. "Pregabalin induced visual hallucinations-a rare adverse reaction". *BMC Pharmacology Toxicology*. 2020; 21(1):16. [DOI:10.1186/s40360-020-0395-6] [PMID] [PMCID]
- [8] Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. "The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials". *Epilepsia*. 2011; 52(4):826-36. [DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02966.x] [PMID]
- [9] Li Z, Taylor CP, Weber M, Piechan J, Prior F, Bian F, et al. "Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha 2\delta$ -1 and $\alpha 2\delta$ -2 calcium channel subunits". *European Journal Pharmacology*. 2011; 667(1-3):80-90. [DOI:10.1016/j.ejphar.2011.05.054] [PMID]
- [10] Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. "Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2\delta$ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery". *Epilepsy Research*. 2007; 73(2):137-50. [DOI:10.1016/j.eplepsyres.2006.09.008] [PMID]
- [11] Prharaj SK, Arora M. "Amitriptyline for clozapine-induced nocturnal enuresis and sialorrhoea". *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 63(1):128-29. [DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02748.x] [PMID] [PMCID]
- [12] Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. "Definition and description of schizophrenia in the DSM-5". *Schizophr Research*. 2013; 150(1):3-10. [DOI:10.1016/j.schres.2013.05.028] [PMID]
- [13] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia". *Schizophr Bulletin*. 1987; 13(2):261-76. [DOI:10.1093/schbul/13.2.261] [PMID]
- [14] Bhatt A. "Delirium and pregabalin use". *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*. 2020; 16(1):12-3. [DOI:10.1176/appi.ajp-rj.2020.160108]
- [15] Olaizola I, Ellger T, Young P, Bösebeck F, Evers S, Kellinghaus C. Pregabalin-associated acute psychosis and epileptiform EEG-changes. *Seizure*. 2006; 15(3):208-10. [DOI:10.1016/j.seizure.2006.02.004] [PMID]
- [16] Barnes TRE. A rating scale for drug-induced akathisia. *The British Journal of Psychiatry*. 1989; 154(5):672-6. [DOI:10.1192/bjp.154.5.672] [PMID]
- [17] Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. "Validity of Simpson-angus scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population". *BMC Neurology*. 2005; 5(1):5-11. [DOI:10.1186/1471-2377-5-5] [PMID] [PMCID]
- [18] Sheikhmoonesi F, Zarghami M, Saravi SFB, Khalilian A, Ala S. "A triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial to examine the efficacy of buspirone added to typical antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia". *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015; 20(2):140-5. [PMID] [PMCID]
- [19] Shams-Alizadeh N, Bakhshayesh H, Rezaei F, Ghaderi E, Shams-Alizadeh N, Hassanzadeh K. "Effect of vitamin B6 versus propranolol on antipsychotic-induced akathisia: A pilot comparative double-blind study". *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2018; 17(Suppl):130-5. [PMID] [PMCID]
- [20] Fayazi bordbar MR, Abdelahian E, Hojat K, Samari AA. "[Effects of selegiline on negative symptoms in schizophrenia: A double-blind clinical trial (Persian)]". *Iranian of Journal Psychiatry & Clinical Psychology*. 2008; 14(2):131-9. https://ijpcp.iiums.ac.ir/browse.php?a_id=462&sid=1&slc_lang=fa
- [21] Sardarpour Goudarzi S, Arbabi M, Samimi Ardestani M. "[Naltrexone as an adjunct to treatment of schizophrenia: A double blind placebo controlled trial (Persian)]". *Iranian of Journal Psychiatry & Clinical Psychology*. 2006; 12(1):49-54. <http://ijpcp.iiums.ac.ir/article-1-36-en.html>
- [22] Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: "A novel γ -aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders". *Clinical Therapeutics*. 2007; 29(1):26-48. [DOI:10.1016/j.clinthera.2007.01.013] [PMID]
- [23] Englisch S, Alm B, Meyer-Lindenberg A, Zink M. "Pregabalin-associated increase of clozapine serum levels". *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32(1):127. [DOI:10.1097/JCP.0b013e31823f6540] [PMID]
- [24] Gundogmus İ, Karagöz A, Algül A. "First-episode psychosis induced by pregabalin withdrawal: A case report. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology". 2018; 28(4):461-3. [DOI:10.1080/24750573.2018.1452523]