

## Effectiveness of spironolactone on schizophrenia symptoms: A double-blind randomized clinical trial

Nazanin Hoghoughi<sup>1</sup>, Narges Shams Alizadeh<sup>2</sup>, Azad Maroufi<sup>3</sup>, Farzin Rezaei<sup>4</sup>, Gholamreza Esfandiari<sup>5</sup>

1-Resident, Department of Psychiatry, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

2- Associate Professor, Department of Psychiatry, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran (Corresponding Author). E-mail: Nshamsalizadeh@yahoo.com

3- Associate Professor, Department of Psychiatry, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

4- Professor, Department of Psychiatry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- MSc, Spiritual Health Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

Received: 10/03/2023

Accepted: 26/07/2023

### Abstract

**Introduction:** Schizophrenia is a mental disorder in which the facts surrounding a person are interpreted as abnormal. The treatment aims to reduce symptoms and the possibility of disease recurrence.

**Aim:** This study aimed to investigate the effectiveness of spironolactone on schizophrenia symptoms.

**Method:** In this double-blind analytical and clinical study, 44 patients were randomly divided into two groups. The study was carried out in Quds Hospital and centers for psychiatric patients in Sanandaj city in 2019 and 2020. The number of patients decreased to 32 due to drug side effects and unwillingness to continue treatment. The instrument used was the scale test of positive and negative symptoms of schizophrenia. Data were analyzed using chi-square and ANOVA with repeated measurements and independent t-tests by SPSS-23 software.

**Results:** The results showed that out of 44 patients studied, 37 (84.1%) were men and 7 (15.9%) were women. The imbalance was due to the small sample size. There was no significant difference between the two groups in terms of sex distribution, literacy level, marital status, employment history, and background medication use ( $P>0.05$ ). In addition, there was no significant difference between the two groups in terms of reducing negative symptoms ( $P=0.666$ ), positive symptoms ( $P=0.748$ ) and general symptoms ( $P=0.342$ ).

**Conclusion:** According to the finding, spironolactone has no significant effect on reducing negative, positive, and general symptoms. Therefore, it is suggested to carry out more studies using this drug (by removing the limitations of this study) and other drugs.

**Keywords:** Schizophrenia, Positive symptoms, Negative symptoms, General symptoms, Spironolactone

---

**How to cite this article:** Hoghoughi N, Shams Alizadeh N, Maroufi A, Rezaei F, Esfandiari Gh. Effectiveness of spironolactone on schizophrenia symptoms: A double-blind randomized clinical trial. *Shenakht Journal of Psychology and Psychiatry*. 2023; 10(4): 119-132. URL: <https://shenakht.muk.ac.ir/article-1-1373-en.pdf>

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

## اثربخشی اسپرونولاکتون بر علائم اسکیزوفرنی: کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور

نازنین حقوقی<sup>۱</sup>، نرگس شمس علیزاده<sup>۲</sup>، آزاد معروفی<sup>۳</sup>، فرزین رضاعی<sup>۴</sup>، غلامرضا اسفندیاری<sup>۵</sup>

۱. دستیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۲. دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسئول). ایمیل: Nshamsalizadeh@yahoo.com

۳. دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۴. استاد، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۵. کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات سلامت معنوی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۵/۰۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۱۹

### چکیده

**مقدمه:** اسکیزوفرنی یک اختلال روانی است که در آن واقعیت‌های پیرامون شخص، غیرعادی تفسیر می‌شوند. هدف از درمان، کاهش علائم و احتمال عود بیماری است.

**هدف:** هدف این مطالعه بررسی اثربخشی اسپرونولاکتون بر علائم اسکیزوفرنی بود.

**روش:** در این مطالعه تحلیلی و بالینی دوسوکور، ۴۴ بیمار در دو گروه به صورت تصادفی توزیع شدند. مطالعه در بیمارستان قدس و مراکز نگهداری بیماران روانپزشکی شهر سنندج طی سال‌های ۱۳۹۸ و ۱۳۹۹ انجام شد. در پی بروز عوارض دارویی و عدم تمایل به ادامه درمان، تعداد بیماران به ۳۲ نفر کاهش یافت. ابزار مورد استفاده مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی (۱۹۸۶) بود. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کای دو، آنوا با اندازه‌گیری مکرر و  $t$  مستقل، توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد از ۴۴ نفر بیمار مورد مطالعه، ۳۷ نفر (۸۴/۱٪) مرد و ۷ نفر (۱۵/۹٪) زن بودند، که عدم تعادل به دلیل کم بودن حجم نمونه بود. از نظر توزیع جنسی، سطح سواد، وضعیت تأهل، سابقه شغلی و مصرف داروهای زمینه‌ای، دو گروه تفاوت معناداری با هم نداشتند ( $P > ۰/۰۵$ ). علاوه بر این از نظر کاهش علائم منفی ( $P = ۰/۶۶۶$ )، مثبت ( $P = ۰/۷۴۸$ ) و علائم عمومی ( $P = ۰/۳۴۲$ ) بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌ها حاکی از عدم تاثیر معنادار اسپرونولاکتون بر کاهش علائم منفی، مثبت و عمومی بود. لذا توصیه می‌شود مطالعات بیشتری با استفاده از این دارو (با رفع محدودیت‌های این مطالعه) و دیگر داروها انجام شود.

**کلیدواژه‌ها:** اسکیزوفرنی، علائم مثبت، علائم منفی، علائم عمومی، اسپرونولاکتون

## مقدمه

اسکیزوفرنی<sup>۱</sup> یک بیماری مزمن مغزی است که شیوع تمام عمر آن حدود ۱ درصد است (جانوتووا، یاناکووا، سری، زمان، آمبروزو همکاران<sup>۲</sup>، ۲۰۱۶). این بیماری که بار درمانی و بهداشتی بزرگی را بر جامعه تحمیل می‌کند (چارلسون، فراری، سانتوماورو، دیمینیک، استاکینگز و همکاران<sup>۳</sup>، ۲۰۱۸)، پنجمین علت ناتوانی در سراسر دنیا است (تانگ، چن، چیانگ، وو، هسوه و همکاران<sup>۴</sup>، ۲۰۱۸). علائم این بیماری شامل علائم مثبت (توهم، هذیان و اختلال در فکر)، علائم منفی (بی‌علاقگی، دوری از اجتماع و فقر در تفکر) و اختلال در شناخت است (یانگ و تسای<sup>۵</sup>، ۲۰۱۷). در پاتوفیزیولوژی این بیماری علل محیطی و ژنتیکی نقش دارند (کانو، آگوستا و فیلیپی<sup>۶</sup>، ۲۰۱۵). در حالی که هنوز علت این بیماری کاملاً مشخص نشده است، تمرکز بیشتر یافته‌ها بر نقش دوپامین، گلوتامات، گابا<sup>۷</sup> و گلايسين بوده است (بالو و کویل<sup>۸</sup>، ۲۰۱۵).

با کشف داروهای ضد روانپریشی انقلابی در اوایل دهه ۱۹۵۰ در درمان اسکیزوفرنی پدید آمد (سادوک<sup>۹</sup>، ۲۰۰۷)، اما مهم‌ترین مشکل این داروها اثربخشی کم آن‌ها در کنترل علائم منفی اسکیزوفرنی بود (کراوز، هان، شنایدرتوما، روته، اسمیت و همکاران<sup>۱۰</sup>، ۲۰۱۸).

علائم منفی بیماری اسکیزوفرنی در ایجاد ناتوانی و از کار افتادگی بیماران نقش مهمی بازی می‌کنند (رابرتسون،

پرستیا، تواملی، پترسون، بووی و همکاران<sup>۱۱</sup>، ۲۰۱۴) گزارش شده است که علائم منفی ناشی از کمبود دوپامین در کورتکس پره فرونتال می‌باشند (رضانژاد اصل، عیسی زادگان، چهل امیرانی و باقرزاده، ۲۰۱۸)؛ به علاوه، همراهی بروز رفتارهای مرتبط با اسکیزوفرنی در حیوانات، مانند هایپراکتیویته، روابط اجتماعی تخریب یافته و فعالیت‌های شناختی کاهش یافته با فعالیت غیر نرمال در گیرنده نوروگلین<sup>۱۲</sup>، این گیرنده را به عنوان کاندیدی در پاتوفیزیولوژی این بیماری مطرح نموده است (دیکین، لاو، الیور، شواب، ناو و همکاران<sup>۱۳</sup>، ۲۰۰۹). داروهای آنتی سایکوتیک منجر به کاهش بیان ژن این گیرنده می‌شوند (پان، هوانگ، هو، هان و دنگ<sup>۱۴</sup>، ۲۰۱۰).

اسپرونولاکتون<sup>۱۵</sup> یک استروئید صناعی است که به عنوان آنتاگونیست رقابتی آلدوسترون عمل می‌کند. این دارو دارای ساختار شبه استروئیدی و حلقوی بوده و فرمول بسته آن  $C_{12}H_{32}SO_4$  می‌باشد. این دارو در گروه داروهای دیورتیک قرار می‌گیرد و آثار آلدوسترون بر روی لوله‌های جمع‌کننده قشر کلیه را آنتاگونیزه کرده (کاتزونگ<sup>۱۶</sup>، ۲۰۰۶) به گیرنده‌های آلدوسترون متصل شده و تشکیل متابولیت‌های فعال آلدوسترون در داخل سلول را کاهش می‌دهد. با این مکانیسم در درمان فشار خون، افزایش آلدوسترون<sup>۱۷</sup> ثانویه، نارسائی احتقانی قلب، سیروز کبدی، سندروم نفروتیک<sup>۱۸</sup> و پر مویی زنان کاربرد دارد (کاتزونگ،

<sup>1</sup>- Schizophrenia

<sup>2</sup>- Janoutová, Janáková, Sery, Zeman, Ambroz & et al

<sup>3</sup>- Charlson, Ferrari, Santomauro, Diminic, Stockings & et al

<sup>4</sup>- Tang, Chen, Chiang, Wu, Hsueh & et al

<sup>5</sup>- Yang & Tsai

<sup>6</sup>- Canu, Agosta & Filippi

<sup>7</sup>- Gamma-aminobutyric acid (GABA)

<sup>8</sup>- Balu & Coyle

<sup>9</sup>- Sadock

<sup>10</sup>- Krause, Huhn, Schneider-Thoma, Rothe, Smith & et al

<sup>11</sup>- Robertson, Prestia, Twamley, Patterson, Bowie & et al

<sup>12</sup>- NRG1-ERbB4

<sup>13</sup>- Deakin, Law, Oliver, Schwab, Nave & et al

<sup>14</sup>- Pan, Huang, Hu, Han & Deng

<sup>15</sup>- Spironolactone

<sup>16</sup>- Katzung

<sup>17</sup>- Hyper aldosteronism

<sup>18</sup>- Nephrotic syndrome

پژوهش حاضر به صورت نیمه‌آزمایشی انجام شد (بدون تصادفی‌سازی کامل). در این مطالعه با ویژگی کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، بیماران مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی که به بیمارستان قدس دانشگاه علوم پزشکی کردستان مراجعه می‌کردند (بستری در بخش و مراجعه سرپایی به درمانگاه بیمارستان قدس) و مبتلایان ساکن در مراکز نگهداری بیماران روانپزشکی شهر سنندج در طی سال‌های ۱۳۹۸ و ۱۳۹۹ مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به مطالعات مشابه مداخله‌ای دیگر (زندگی فر، بدرفام، مقدم و آخوندزاده، ۲۰۲۲) تعداد نمونه مورد نیاز با لحاظ خطای نوع اول ۵٪، بتای ۱۵٪، و میانگین نمره مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی<sup>۶</sup> در گروه شاهد ۹۳/۱ (±۲۱/۳) و در گروه مداخله ۶۳/۱ (±۲۱/۷)، در هر گروه ۲۲ نفر محاسبه شد، که در این مطالعه ۲۳ نفر در گروه شاهد و ۲۱ نفر در گروه مداخله قرار گرفتند. این افراد توسط معیارهای ورود شامل: تشخیص اسکیزوفرنی براساس معیارهای کتابچه راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی نسخه پنجم<sup>۷</sup> توسط روانپزشک، نمره مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی بیشتر از ۱۵، محدوده سنی ۱۸ تا ۵۵ سال؛ و معیارهای خروج شامل: بیمار وارد فاز حاد بیماری شود، هر نوع تغییر ناگهانی وضعیت بیمار در طول مداخله، وجود مشکلات جسمی شدید و کم‌توانی ذهنی، عدم تمایل بیمار به شرکت در مطالعه، حساسیت شدید به اسپرونولاکتون، افزایش پتاسیم، نفروپاتی دیابتی<sup>۸</sup>، آنوری<sup>۹</sup>، نارسایی مزمن کلیه، دریافت درمان با شوک الکتریکی<sup>۱۰</sup> ظرف دو ماه گذشته،

۲۰۰۶؛ رونکو، بلومو، کلوم و ریچی<sup>۱</sup>، ۲۰۱۷). مطالعات انجام شده در ارتباط با اسپرونولاکتون نشان داده‌اند که مصرف داروی اسپرونولاکتون میزان ترشح دوپامین از هیپوتالاموس را افزایش می‌دهد (فرانسیس، دکروز، ویلیام و سرونی<sup>۲</sup>، ۲۰۰۳).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند اسپرونولاکتون به‌عنوان مهارکننده گیرنده نوروگلین ۱، در موش مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی در بهتر شدن علائم بیماری مؤثر بوده است، به‌خصوص بهبود علائمی که به دلیل افزایش سیگنالینگ نوروگلین ۱ رخ می‌دهند، مانند نقایص حافظه کاری، بیش‌فعالی و اضطراب (وهر، هینریکس، برزوزکا، آنتربارنشایت، هرهولت و همکاران<sup>۳</sup>، ۲۰۱۷). در بررسی دیگری، بهبود مشکلات شناختی با بکارگیری این دارو تایید شده است (حسن، روه، لوخت، لانگگوت، هنسباوئر و همکاران<sup>۴</sup>، ۲۰۲۰؛ روه، لوخت، فالکای، لانگگوت، پاپازووا و همکاران<sup>۵</sup>، ۲۰۱۸). این دارو با داروهای روانپزشکی، تداخلات مهم و تهدیدکننده‌ای ندارد و کتراندیکاسیون مطلق مصرفی در رابطه با مصرف همزمان آن با داروهای روانپزشکی مشاهده نشده است. با توجه به این شواهد به نظر می‌رسد بررسی اثر اسپرونولاکتون بر علائم بیماری اسکیزوفرنی براساس مطالعات بسیار محدود در این زمینه و خصوصاً در زمینه علائم منفی می‌تواند مفید باشد. این مطالعه با هدف تعیین اثربخشی اسپرونولاکتون بر علائم اسکیزوفرنی که شامل علائم منفی نیز می‌شوند، انجام شده است.

## روش

<sup>6</sup>- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

<sup>7</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)

<sup>8</sup>- Diabetic Nephropathy

<sup>9</sup>- Anuria

<sup>10</sup>- Electroconvulsive therapy (ECT)

<sup>1</sup>- Ronco, Bellomo, Kellum & Ricci

<sup>2</sup>- Frances, Decruz, William & Serroni

<sup>3</sup>- Wehr, Hinrichs, Brzózka, Unterbarnscheidt, Herholt & et al

<sup>4</sup>- Hasan, Roeh, Leucht, Langguth, Hansbauer & et al

<sup>5</sup>- Roeh, Leucht, Falkai, Langguth, Papazova & et al

دریافت داروهای تثبیت کننده خلق، ابتلا به افسردگی اساسی، ابتلا به افسردگی پس از سایکوز، سوء مصرف فعال مواد، بروز ژنیکوماستی<sup>۱</sup> و سیروز کبدی انتخاب شدند.

شرکت کنندگان شامل ۴۴ نفر بیمار بودند که از این تعداد ۳۷ نفر (۸۴/۱٪) مرد و ۷ نفر (۱۵/۹٪) زن، که این عدم تعادل به دلیل کم بودن حجم نمونه با وجود استفاده از روش نمونه گیری تصادفی ساده بود. علاوه بر بررسی علائم بالینی در شروع مطالعه در ادامه مداخله نیز براساس علائم بالینی، همه شرکت کنندگان از نظر سطح پتاسیم (با اندازه گیری سطح آن در نمونه خون) و عملکرد کلیه و کبد مورد آزمایش قرار گرفتند. در صورت دیابتی بودن هر کدام از مراجعین، تأیید متخصص داخلی (عدم وجود نفروپاتی دیابتی) برای ورود به این مطالعه لازم بود. در مورد آنوری نیز با شرح حال مشخص می شد. با توجه به بروز عوارض حین مطالعه (افزایش سطح پتاسیم خون، ضایعات پوستی، ابتلا به بیماری کووید ۱۹، دیستونی<sup>۲</sup>، عدم پذیرش ادامه درمان و بروز هذیان گزند و آسیب) در نهایت در گروه شاهد ۱۷ نفر و در گروه مداخله ۱۵ نفر تا پایان مطالعه باقی ماندند. سپس داروهایی که بصورت متحدالشکل توسط داروساز تهیه شده بودند به پرستاران مربوطه تحویل داده شد. در طی مصرف داروها جهت بررسی عوارض و نیز پیگیری مصاحبه ها، ویزیت های مکرر انجام شد.

بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در دو گروه مداخله و شاهد قرار گرفتند. گروه مداخله شامل افراد مبتلا به اسکیزوفرنی بستری در بیمارستان قدس سنندج، مبتلایان به اسکیزوفرنی مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان و

مبتلایان به اسکیزوفرنی ساکن در مراکز نگهداری بیماران روانپزشکی این شهر بود، که تحت درمان با هر داروی آنتی سایکوتیک بودند (به شرطی که طی ۲ ماه گذشته لزومی به تغییر در دوز و مقدار آن دارو نبوده باشد و اگر داروی مذکور کلوزاپین است، طی ۶ ماه قبل از شروع این مداخله لزومی به تغییر در دوز و مقدار این دارو نبوده باشد). در این گروه داروی اسپرونولاکتون (ساخت شرکت ایران هورمون) به عنوان داروی کمکی به میزان ۲۵ میلی گرم یک بار در روز برای یک هفته، ۵۰ میلی گرم یک بار در روز برای هفته دوم و ۵۰ میلی گرم دو بار در روز طی ادامه مطالعه به داروهای اصلی بیماران اضافه شد. گروه شاهد نیز شامل افراد مبتلا به اسکیزوفرنی بستری در بیمارستان قدس سنندج، مبتلایان به اسکیزوفرنی مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان و مبتلایان به اسکیزوفرنی ساکن در مراکز نگهداری بیماران روانپزشکی این شهر بود، که تحت درمان با هر داروی آنتی سایکوتیک بودند (به شرطی که طی ۲ ماه گذشته لزومی به تغییر در دوز و مقدار آن دارو نبوده باشد و اگر داروی مذکور کلوزاپین است، طی ۶ ماه قبل از شروع این مداخله لزومی به تغییر در دوز و مقدار این دارو نبوده باشد). در این گروه داروی پلاسبو به عنوان درمان کمکی در شکلی کاملاً مشابه اسپرونولاکتون به صورت ۲۵ میلی گرم یک بار در روز برای یک هفته، ۵۰ میلی گرم یک بار در روز برای هفته دوم و ۵۰ میلی گرم دو بار در روز طی ادامه مطالعه به داروهای اصلی بیماران اضافه شد. مداخله مورد نظر در این مطالعه داروی اسپرونولاکتون بود. ابتدا پودر اسپرونولاکتون که توسط فارماکولوژیست تهیه شد با ترازویی با دقت دهم میلی گرم توزین شد و با مقادیر ۲۵ و ۵۰ میلی گرم داخل

<sup>۱</sup>- Gynecomastia

<sup>۲</sup>- Dystonia

گروه نیز از آزمون تی مستقل استفاده شد. سپس برای مقایسه روند تغییرات پیامدهای کمی، تست آنوا<sup>۳</sup> به کار گرفته شد.

### ابزار

**تشخیص:** تشخیص ابتلا به اختلال اسکیزوفرنی با مصاحبه بالینی براساس معیارهای کتابچه راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی نسخه پنجم انجام شد.

**مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی:** این مقیاس توسط کی، فیزین و اوپلر در سال ۱۹۸۶ جهت اندازه‌گیری شدت نشانه‌های مثبت و منفی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی ساخته شد. این مقیاس پزشکی به‌طور گسترده در بررسی و پیگیری درمان‌های ضد روانپریشی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این پرسشنامه که زیر مجموعه‌های علائم منفی (۷ نمره)، علائم مثبت (۷ نمره) و علائم مربوط به سایکوپاتولوژی‌های عمومی (۱۶ نمره) را بررسی می‌کند، آزمودنی طی این مقیاس نمره ۱ (موجود نیست)، ۲ (خیلی کم)، ۳ (کم)، ۴ (متوسط)، ۵ (متوسط/ شدید)، ۶ (شدید) و ۷ (خیلی شدید) کسب می‌کند. در پژوهشی که توسط سازندگان پرسشنامه انجام گرفته است، آلفای کرونباخ پرسشنامه ۰/۸۳ گزارش شده است و همبستگی این مقیاس با مقیاس نشانه‌های مثبت و منفی آندریاسن ۰/۵۸ بدست آمده است (حداد و کورل<sup>۴</sup>، ۲۰۱۸). شاخص‌های پایایی بازآزمایی برای زیرگروه‌های افراد مبتلا به اسکیزوفرنی در یک پیگیری سه تا شش ماهه ۰/۸۹، ۰/۸۲، ۰/۸۱، و ۰/۷۷ برای علائم مثبت، منفی، ترکیبی و میزان آسیب‌شناسی روانی عمومی بدست آمده است (لیو، چوا، چونگ، سوپرامانیا و

کپسول‌های خالی ریخته می‌شد. پلاسبو نیز به صورت پودر هم شکل و هم رنگ و هم بو با اسپرونولاکتون تهیه شده و داخل همان کپسول‌ها ریخته شد.

گروه مداخله علاوه بر مصرف داروهای خودشان با دوز مشخص (داروهای روانپزشکی و غیر از آن‌ها)، داروی اسپرونولاکتون و گروه شاهد نیز علاوه بر مصرف داروهای خودشان با دوز مشخص، پلاسبو دریافت نمودند. هر دو گروه به صورت یکسان و همزمان مصرف دارو را شروع کردند. لازم به ذکر است که عوارض جانبی داروی اسپرونولاکتون به صورت چک لیست تهیه و در هر بار ویزیت مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. کلیه افراد مبتلا به اسکیزوفرنی قبل از مداخله و سپس در هفته‌های ۲، ۴، ۶ و ۸ بعد از مداخله به وسیله مقیاس مجموعه علائم منفی و مثبت اسکیزوفرنی ارزیابی شدند. این مقیاس توسط دستیار روانپزشکی طی حدوداً ۳۰ تا ۴۰ دقیقه برای هر بیمار انجام شد. با استفاده از فرم رضایت آگاهانه شرکت در طرح‌های تحقیقاتی که به امضا و اثر انگشت ولی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و فرد پژوهشگر رسید، رضایت گرفته شد. در متن رضایت‌نامه تمامی اطلاعات علمی لازم در مورد مداخله و هرگونه عارضه احتمالی و چگونگی کنترل آن، چگونگی انصراف از شرکت در مطالعه و اینکه عدم شرکت مانع ادامه روند درمان عادی آن‌ها نخواهد شد، توضیح داده شد. در ضمن جهت پاسخ دادن به هرگونه سوال یک شماره تلفن در اختیار ولی بیمار قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ وارد شد، سپس برای مقایسه متغیرهای کمی و اسمی از آزمون کای دو<sup>۱</sup> و فیشر<sup>۲</sup> استفاده گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی در دو

<sup>۳</sup>- Repeated measurements ANOVA

<sup>۴</sup>- Haddad & Correll

<sup>۱</sup>- Chi square test

<sup>۲</sup>- Fisher exact test

سال بود، که تفاوت معناداری بین آنها مشاهده نشد ( $P>0/05$ ). همچنین از نظر سطح سواد، وضعیت تاهل و سابقه شغلی دو گروه تفاوت معناداری با هم نداشتند. بیماران دو گروه شاهد و مداخله از نظر مصرف داروهای زمینه‌ای اعم از داروهای روانپزشکی و نیز دیگر اختلالات طبی تفاوت معناداری با هم نداشتند و هر دو گروه با درصد نسبتاً مشابهی دارو مصرف نمودند ( $P>0/05$ ). دیگر یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد از نظر بیماری‌های طبی و بیماری روانپزشکی خانوادگی دو گروه تفاوت معناداری با هم نداشتند و توزیع این بیماری‌ها بین آنها مشابه بوده است ( $P>0/05$ ). میانگین و انحراف معیار علائم مثبت در دو گروه در مصاحبه‌های مختلف در جدول ۱ و نمودار ۱ ارائه شده است.

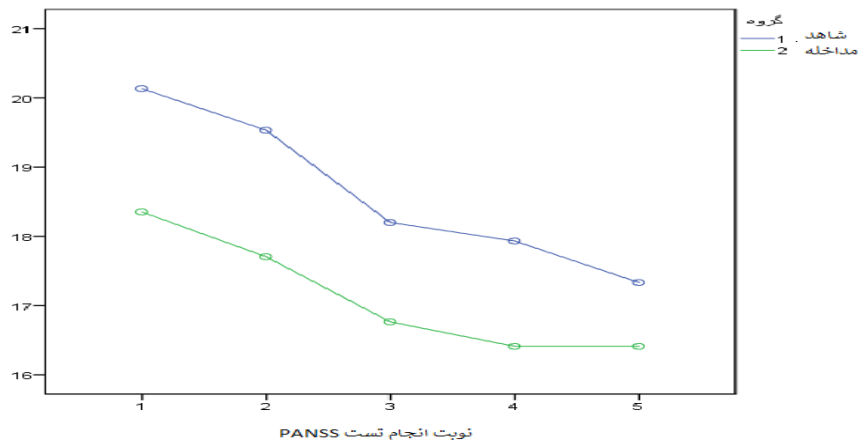
ماهندران، ۲۰۲۰؛ ورمولن، ون رویژن، دودن، لومینن، ون تریش و همکاران، ۲۰۱۷). مطالعه‌ای که توسط قمری و همکاران در ایران انجام شد، نشان داد که این آزمون ۴۴/۲ درصد موارد علائم مثبت و منفی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی را تشخیص می‌دهد (قمری گیوی، مولوی و حشمتی، ۲۰۱۰).

### یافته‌ها

در ابتدای مطالعه براساس بررسی آماری، تعداد افراد مورد نیاز برای مداخله ۵۲ نفر تعیین شد، که با وقوع همه-گیری کووید-۱۹ و دسترسی سخت به بیماران تعداد نمونه به ۴۴ نفر کاهش یافت. شرکت کنندگان از این تعداد ۳۷ نفر (۸۴/۱٪) مرد و ۷ نفر (۱۵/۹٪) زن بودند. میانگین سن بیماران مورد مطالعه در گروه شاهد  $44/87 \pm 10/48$  سال و در گروه مداخله  $50/05 \pm 10/30$

جدول ۱ روند تغییرات علائم مثبت در مصاحبه‌های مختلف در دو گروه مورد مطالعه

نوبت انجام تست	گروه	میانگین	انحراف معیار
۱	شاهد	۲۰/۱۳	۶/۶۱۰
	مداخله	۱۸/۳۵	۹/۶۹۵
	کل	۱۹/۱۹	۸/۳۱۰
۲	شاهد	۱۹/۵۳	۶/۳۰۰
	مداخله	۱۷/۷۱	۹/۴۲۶
	کل	۱۸/۵۶	۸/۰۴۰
۳	شاهد	۱۸/۲۰	۶/۲۹۳
	مداخله	۱۶/۷۶	۸/۶۸۶
	کل	۱۷/۴۴	۷/۵۷۳
۴	شاهد	۱۷/۹۳	۶/۲۷۳
	مداخله	۱۶/۴۱	۸/۲۵۴
	کل	۱۷/۱۳	۷/۳۱۷
۵	شاهد	۱۷/۳۳	۶/۱۷۲
	مداخله	۱۶/۴۱	۸/۹۲۴
	کل	۱۶/۸۴	۷/۶۵۰



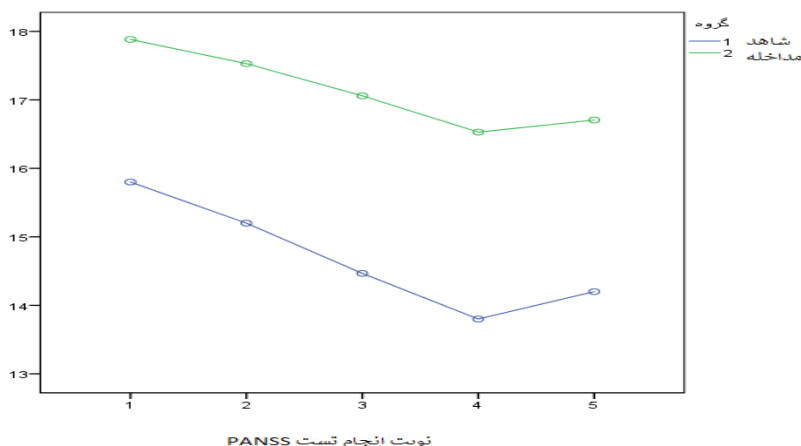
نمودار ۱ مقایسه علائم مثبت در دو گروه مورد مطالعه

در مقایسه دو گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی دار آماری بین روند تغییرات علائم مثبت در دو گروه مشاهده نشد  $(F(2/260, 67/795)=0/327, P=0/748)$ . میانگین و انحراف معیار علائم منفی در دو گروه در مصاحبه‌های مختلف در جدول ۲ و نمودار ۲ ارائه شده است.

به صورت کلی، با استفاده از تحلیل اندازه‌گیری تکراری تفاوت معنی دار آماری در هر دو گروه در علائم مثبت بین مصاحبه‌های مختلف مشاهده شد  $(P<0/001)$ . این تفاوت تا مصاحبه سوم از نظر آماری معنی دار بود  $(P<0/05)$ . اما تفاوت معنی دار آماری بین مصاحبه سوم با مصاحبه‌های بعد از آن مشاهده نشد  $(P=0/05)$ . همچنین

جدول ۲ روند تغییرات علائم منفی در مصاحبه‌های مختلف در دو گروه مورد مطالعه

نوبت انجام تست	گروه	میانگین	انحراف معیار
۱	شاهد	۱۵/۸۰	۶/۸۱۶
	مداخله	۱۷/۸۸	۷/۶۷۲
۲	شاهد	۱۵/۲۰	۶/۵۳۸
	مداخله	۱۷/۵۳	۷/۷۰۶
۳	شاهد	۱۴/۴۷	۶/۴۶۸
	مداخله	۱۷/۰۶	۷/۷۲۶
۴	شاهد	۱۳/۸۰	۵/۹۳۱
	مداخله	۱۶/۵۳	۷/۴۲۶
۵	شاهد	۱۴/۲۰	۶/۸۰۱
	مداخله	۱۶/۷۱	۷/۷۶۸
	کل	۱۵/۵۳	۷/۰۲۱



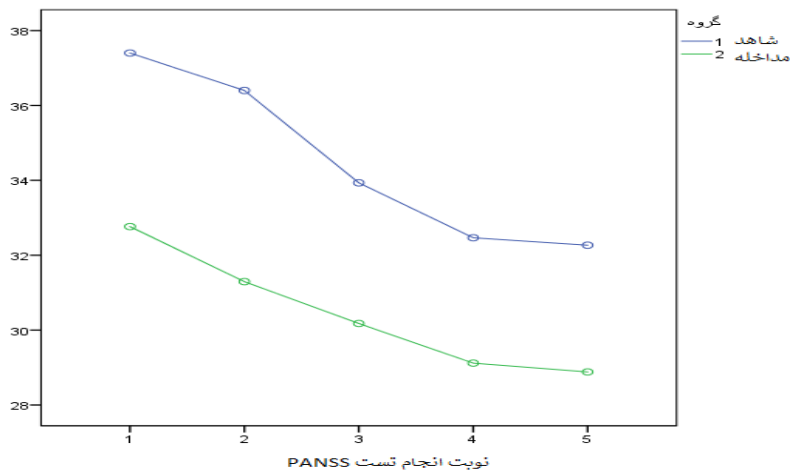
نمودار ۲ مقایسه علائم منفی در دو گروه مورد مطالعه

معنی دار داشتند ( $P < 0.05$ ). اما تفاوت معنی دار آماری بین روند تغییرات علائم منفی در دو گروه مشاهده نشد ( $F(2/0.82, 62/466) = 0.421, P = 0.666$ ). میانگین و انحراف معیار علائم عمومی در دو گروه در زمان‌های مختلف در جدول ۳ و نمودار ۳ ارائه شده است.

با استفاده از تحلیل اندازه‌گیری تکراری، تفاوت معنی دار آماری در هر دو گروه در علائم منفی بین مصاحبه‌های مختلف مشاهده شد ( $P < 0.001, F(2/223) = 12/481$ ). این تفاوت غیر از مصاحبه‌های اول با دوم و مصاحبه‌های چهارم با پنجم در سایر مصاحبه‌ها تفاوت

جدول ۳ روند تغییرات علائم عمومی در مصاحبه‌های مختلف در دو گروه مورد مطالعه

نوبت انجام تست	گروه	میانگین	انحراف معیار
۱	شاهد	۳۷/۴۰	۹/۷۹۷
	مداخله	۳۲/۷۶	۷/۷۳۴
	کل	۳۴/۹۴	۸/۹۳۰
۲	شاهد	۳۶/۴۰	۹/۷۳۸
	مداخله	۳۱/۲۹	۷/۹۱۲
	کل	۳۳/۶۹	۹/۰۴۶
۳	شاهد	۳۳/۹۳	۹/۶۰۳
	مداخله	۳۰/۱۸	۶/۸۸۵
	کل	۳۱/۹۴	۸/۳۵۱
۴	شاهد	۳۲/۴۷	۸/۸۷۹
	مداخله	۲۹/۱۲	۶/۹۹۹
	کل	۳۰/۶۹	۷/۹۸۶
۵	شاهد	۳۲/۲۷	۷/۸۶۹
	مداخله	۲۸/۸۸	۶/۳۳۳
	کل	۳۰/۴۷	۷/۱۸۴



نمودار ۳ مقایسه علائم عمومی در دو گروه مورد مطالعه

همچنین در مقایسه دو گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی- دار آماری بین روند تغییرات علائم عمومی در دو گروه مشاهده نشد ( $F(2/483, 74/473)=1/115, P=0/342$ ). نتایج مطالعه در مورد بروز عوارضی که مانع ادامه روند مطالعه شده‌اند، در جدول ۴ ارائه شده است.

مطابق جدول ۳، تفاوت معنی‌دار آماری در هر دو گروه در علائم عمومی بین مصاحبه‌های مختلف مشاهده شد ( $F(2/424, 75/130)=26/929, P<0/001$ ). این تفاوت غیر از مصاحبه اول با دوم و مصاحبه چهارم با پنجم، در سایر موارد تفاوت معنی‌دار آماری داشتند ( $P<0/05$ ).

جدول ۴ عوارض شناخته شده مرتبط با مصرف داروی اسپرونولاکتون

سطح معناداری	گروه مداخله		گروه شاهد		نوع عارضه
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۰/۵۹۹	۹/۵	۲	۳/۴	۱	بروز
	۹۰/۵	۱۹	۹۵/۷	۲۲	عدم بروز
۱	۰/۰	۰	۳/۴	۱	بروز
	۱۰۰/۰	۲۱	۹۵/۷	۲۲	عدم بروز
۱	۰/۰	۰	۳/۴	۱	بروز
	۱۰۰/۰	۲۱	۹۵/۷	۲۲	عدم بروز
۰/۴۸۹	۰/۰	۰	۸/۷	۲	بروز
	۱۰۰/۰	۲۱	۹۱/۳	۲۱	عدم بروز
۱	۴/۸	۱	۸/۷	۲	بروز
	۹۵/۲	۲۰	۹۱/۳	۲۱	عدم بروز

نفر، عدم پذیرش ادامه درمان توسط ۲ نفر و هذیان به مصرف دارو در ۳ نفر رخ داد.

افزایش سطح پتاسیم در سه نفر، بروز ضایعات پوستی در ۱ نفر، ابتلا به کووید ۱۹ در ۲ نفر، بروز دیستونی در ۱

## بحث

هدف این مطالعه بررسی اثربخشی اسپرونولاکتون بر علائم اسکیزوفرنی بود. در این مداخله هر سه دسته زیرگروه علائم مثبت، منفی و سایکوپاتولوژی عمومی مورد بررسی قرار گرفتند. این ارزیابی نشان داد که بیماران مورد مطالعه از نظر جنسیت، میانگین سنی، سطح سواد، وضعیت تأهل و سابقه شغلی در دو گروه تفاوت معناداری با هم نداشتند ( $P > 0.05$ ). دیگر نتایج مطالعه نشان داد که قبل از اجرای مطالعه بیماران دو گروه از نظر مصرف داروهای مورد استفاده جهت درمان (آتورواستاتین، آمانتادین، اولانزاپین، بروموکریپتین، بیپریدین، پرفنازین، پروپرانولول، تیوریدازین و ...) تفاوت معناداری با هم نداشتند ( $P > 0.05$ ) و هر دو گروه درصد نسبتاً مشابهی از داروهای مصرفی را داشتند. به علاوه نشان داده شد که در بین دو گروه مورد مطالعه دریافت کننده اسپرونولاکتون و دارونما، از نظر کاهش علائم منفی، مثبت و علائم عمومی، تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). اما در درون گروه‌ها در هفته دوم تا چهارم در هر دو گروه کاهش معناداری از نظر تمام علائم رخ داد که به نظر میرسد اثرات درمان‌های زمینه‌ای بیماران قابل توجه باشد. ایده درمان با اسپرونولاکتون برای بهبود اختلالات شناختی و سایر حوزه‌های علائم در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به پیشنهاد موسسه ملی بهداشت روان<sup>۱</sup> برای شناسایی عوامل خطر بیماری‌های روانپزشکی براساس تحقیقات ژنتیکی و بیولوژیکی، استفاده مجدد از ترکیبات شناخته شده در مطالعات پیش بالینی و حیوانی و انجام و اثبات آزمایشات کاربردی در بیماران در محیط‌های

دانشگاهی ایجاد شده است (آراگو، گاریبالدی و ماردرد<sup>۲</sup>، ۲۰۱۳؛ اینسل<sup>۳</sup>، ۲۰۱۲).

در مورد اثربخشی داروی اسپرونولاکتون بر روی بیماری‌های روانپزشکی و به طور خاص بیماری اسکیزوفرنی مطالعات انسانی بسیار محدودی که بررسی آنها در ذیل آمده است، انجام شده است.

مطالعه‌ای توسط وهر و همکاران (۲۰۱۷) با هدف بررسی اسپرونولاکتون به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده نوروگلین ۱ در فنوتیپ‌های موش مبتلا به اسکیزوفرنی انجام شده است. این مطالعه نشان داد که نوروگلین ۱ و گیرنده شناخته شده آن به عنوان ژن‌های مهم ریسک اسکیزوفرنی شناسایی شده‌اند. در این مطالعه اسپرونولاکتون عامل احتمالی مهار کننده گیرنده شناخته شده نوروگلین ۱ می‌باشد. همچنین نشان داد که در آزمایش‌های رفتاری، اسپرونولاکتون باعث بهبود علائم اسکیزوفرنی من جمله حافظه کاری و بیش‌فعالی در موش شده است. در این بررسی که به مدت سه هفته طول کشیده است، بر روی علائم مثبت، منفی یا سایکوپاتولوژی عمومی ارزیابی صورت نگرفته است (نمونه موش). با توجه به این مساله و اینکه در مطالعه حاضر حافظه کاری و بیش‌فعالی جزء موارد مورد بررسی نبوده‌اند، امکان مقایسه میزان همسویی نتایج با مطالعه حاضر وجود ندارد. اما علیرغم اینکه در فاکتور سایکوپاتولوژی عمومی این بیماران حافظه کاری و مسائل حرکتی کاربردی ندارد، ولی با توجه به اختلال در عملکرد اجرایی این بیماران (در حوزه شناخت) ممکن است در صورت بررسی این موارد در نمونه‌های انسانی نتایج همسویی بدست آید.

<sup>2</sup>- Arango, Garibaldi & Marder

<sup>3</sup> Insel

<sup>1</sup>- National Institute of Mental Health

اسپیرونولاکتون باعث کاهش علائم منفی و مثبت و علائم کلی شده ولی بر روی علائم سایکوپاتولوژی عمومی بی‌تاثیر بوده است. از نظر سن بیماران با مطالعه حاضر شباهت وجود دارد، اما در مطالعه زندگی فر موارد خروج از مطالعه متفاوت بوده است. در بروز عوارض نیز دو مطالعه هماهنگ نمی‌باشند. در هر دو مطالعه فاکتورهای کاراکتریستیک در دو گروه مورد بررسی یکسان بوده است، اما در مطالعه زندگی فر تعداد زن و مرد در این دو گروه تقریباً یکسان بوده است. که با توجه به اینکه این دارو آنتی‌آندروژن است و در مطالعه ما تعداد زنان شرکت‌کننده به علت محدودیت در نمونه‌گیری بسیار کم بوده است، ممکن است یکی از علل تفاوت در نتایج همین مساله بوده باشد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به آنچه گفته شد در مطالعه حاضر که علائم بیماری اسکیزوفرنی تحت تأثیر داروی اسپیرونولاکتون مورد بررسی قرار گرفته است، تأثیر متفاوت مشخصی در گروه مداخله بر روی هیچکدام از سه دسته علامت این بیماری در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نشده است، و یافته‌ها حاکی از عدم تأثیر معنادار اسپیرونولاکتون بر کاهش علائم منفی، مثبت و عمومی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بود. به نظر می‌رسد کمتر بودن تعداد افراد مورد مطالعه، کمتر بودن دوز دارو و بیشتر بودن بیماران مرد در مطالعه از جمله محدودیت‌های مهم این مداخله بوده است. بر این اساس انجام مطالعه با حجم نمونه بیشتر، رساندن دارو به دوز درمانی و افزودن جمعیت زنان (از جمله زنان یائسه) در مطالعات بعدی پیشنهاد می‌شود.

### سپاسگزاری

در مطالعه دیگری حسن و همکاران (۲۰۲۰) به بررسی تأثیر اضافه کردن اسپیرونولاکتون به درمان‌های ضد-روانپریشی در بهبود عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پرداخته‌اند. در این مطالعه با نام اسپیرونولاکتون اضافه شده به درمان اسکیزوفرنی<sup>۱</sup> در چند مرکز به صورت مطالعات تصادفی و کنترل شده با دارونما، به مداخله به سه شکل بکار رفته است (اسپیرونولاکتون ۱۰۰ میلی‌گرم، اسپیرونولاکتون ۲۰۰ میلی‌گرم و دارونما). نتایج نشان داد که پس از سه هفته بهبود در حافظه کاری و پس از آن تا ۱۲ هفته بهبود در حافظه کلامی بیماران رخ داده است. این مطالعه شروع تغییرات در تست‌های مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی و مقیاس ارزیابی کلی عملکرد<sup>۲</sup> و متعاقب آن شروع عوارض دارویی را نیز در همین بازه زمانی اعلام نموده است، اما در مورد اینکه آیا تغییرات علائم اسکیزوفرنی معنادار بوده است یا نه هیچ توضیحی داده نشده است. لذا در مورد همسو یا ناهمسو بودن یافته‌ها با مطالعه حاضر نتیجه‌ای نمی‌توان گرفت. اما دوز بیشتر داروی بکار گرفته شده ممکن است بر تفاوت نتایج با مطالعه حاضر موثر باشد. به نظر می‌رسد انجام مطالعاتی که در آن بررسی اثر میزان کافی دارو در طی بازه زمانی طولانی بر علائم شناختی و علائم اصلی بیماری (علائم مثبت، منفی و سایکوپاتولوژی عمومی) مورد پژوهش باشد، می‌تواند به پیشبرد فرضیه تأثیر اسپیرونولاکتون بر علائم بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی کمک نماید.

مطالعه دیگری توسط زندگی فر و همکاران (۲۰۲۲) انجام شد که پس از ۸ هفته به بررسی اثر اضافه کردن اسپیرونولاکتون به ریسپریدون پرداخته‌اند. در این مطالعه

<sup>۱</sup>- SPIRO-TREAT

<sup>۲</sup>- General Assessment of Functioning (GAF)

- Ghamari Givi H, Moulavi P, Heshmati R. (2010). Exploration of the factor structure of positive and negative syndrome scale in schizophrenia spectrum disorder. *Journal of clinical psychology*, 2(2), 1-10.
- Haddad PM, Correll CU. (2018). The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 8(11), 303-318.
- Hasan A, Roeh A, Leucht S, Langguth B, Hansbauer M, Oviedo-Salcedo T, ... & Wagner E. (2020). Add-on spironolactone as antagonist of the NRG1-ERBB4 signaling pathway for the treatment of schizophrenia: study design and methodology of a multicenter randomized, placebo-controlled trial. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 17, 100537.
- Insel TR. (2012). Next-generation treatments for mental disorders. *Science translational medicine*, 4(155), 119-155.
- Janoutová J, Janáčková P, Sery O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, ... & Janout V. (2016). Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*, 37(1), 1-8.
- Katzung B. (2006). *Basic and clinical Pharmacology*. 10th edition. McGraw-Hill, Toronto, 246-252.
- Kay SR, Opler LA, Lindenmayer J-P. (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry research*, 23(1), 99-110.
- Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Rothe P, Smith RC, Leucht S. (2018). Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(12), 1360-1370.
- Liu J, Chua JJX, Chong SA, Subramaniam M, Mahendran R. (2020). The impact of emotion dysregulation on positive and negative symptoms in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Journal of clinical psychology*, 76(4), 612-624.
- Pan B, Huang X-F, Hu C-H, Han M, Deng C. (2010). Effects of typical and atypical antipsychotics
- پژوهش حاضر مستخرج از پایان نامه دوره دستیاری با کد اخلاق IR.MUK.REC.1398.144 و کد کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20091229002935N8 می-باشد. نویسندگان مقاله از واحدهای مختلف دانشگاه علوم پزشکی کردستان بالاخص حوزه پژوهشی، پرسنل بخش-ها و درمانگاه‌های بیمارستان روانپزشکی قدس سنندج و پرسنل مراکز نگهداری بیماران روانپزشکی ساریژ و بهار جهت تایید، تصویب و اجرای این مطالعه تشکر و قدردانی می‌نمایند. هیچ کدام از نویسندگان این مقاله تعارض منافی برای انتشار آن ندارند.

## References

- Arango C, Garibaldi G, Marder SR. (2013). Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophrenia research*, 150(2-3), 346-352.
- Balu DT, Coyle JT. (2015). The NMDA receptor 'glycine modulatory site' in schizophrenia: D-serine, glycine, and beyond. *Current opinion in pharmacology*, 20, 109-115.
- Canu E, Agosta F, Filippi M. (2015). A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. *Schizophrenia research*, 161(1), 19-28.
- Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, ... & Whiteford HA. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1195-1203.
- Deakin IH, Law AJ, Oliver PL, Schwab MH, Nave KA, Harrison PJ, Bannerman DM. (2009). Behavioural characterization of neuregulin 1 (NRG1) type I over-expressing transgenic mice. *Neuroreport*, 20(17), 1523.
- Frances J, Decruz S, William F, Serroni N. (2003). Prolactin, LH, FSH and TSH responses to a dopamine antagonist Crowley. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(1), 53-58.

- on the expressions of neuregulin 1 and ErbB4 receptors. Paper presented at the AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY.
- Rezanejad Asl A, Issazadegan A, Chehel Amirani M, Bagherzadeh J. (2018). The Effect of Midbrain Phasic Dopamine Signal Manipulation on Cognitive Control Deficit. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*, 6(2), 1-14.
- Robertson BR, Prestia D, Twamley EW, Patterson TL, Bowie CR, Harvey PD. (2014). Social competence versus negative symptoms as predictors of real world social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 160(1-3), 136-141.
- Roeh A, Leucht S, Falkai P, Langguth B, Papazova I, Hasan A. (2018). S47. Add-on spironolactone for the treatment of schizophrenia (spiro treat). *Schizophrenia bulletin*, 44(1), 342.
- Ronco C, Bellomo R, Kellum J, Ricci Z. (2017). *Critical care nephrology e-book*: Elsevier Health Sciences.
- Sadock BJ. (2007). *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*.
- Tang S-F, Chen I-H, Chiang H-Y, Wu C-T, Hsueh I-P, Yu W-H, Hsieh C-L. (2018). A comparison between the original and Tablet-based Symbol Digit Modalities Test in patients with schizophrenia: Test-retest agreement, random measurement error, practice effect, and ecological validity. *Psychiatry research*, 260, 199-206.
- Vermeulen J, Van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, Van Tricht M, De Haan L. (2017). Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 47(13), 2217-2228.
- Wehr MC, Hinrichs W, Brzózka MM, Unterbamscheidt T, Herholt A, Wintgens JP, ... & Zhang M. (2017). Spironolactone is an antagonist of NRG 1-ERBB 4 signaling and schizophrenia-relevant endophenotypes in mice. *EMBO molecular medicine*, 9(10), 1448-1462.
- Yang AC, Tsai S-J. (2017). New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1689.
- Zandifar A, Badrfam R, Moghaddam HS, Akhondzadeh S. (2022). Efficacy of Spironolactone as an Adjunctive Therapy to Risperidone to Improve Symptoms of Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Psychiatry*, 17(1), 14.