

Original Article

The Effect of Sublingual Atropine on Clozapine-Induced Sialorrhea in Patients with Schizophrenia: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial

Narges Shams-Alizadeh¹ , Azad Maroufi¹ , Marzieh Moghadam² , Khaled Rahmani³ ,
Sima Sardari^{4*} 

¹ Associate Professor, Department of Psychiatry, Neurosciences Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

² Assistant Professor, Department of Psychiatry, Neurosciences Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

³ Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

⁴ Psychiatrist, Department of Psychiatry, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Article history:

Received: 29 May 2024

Revised: 03 January 2025

Accepted: 17 May 2025

ePublished: 23 May 2026



*Corresponding author: Sima Sardari,
Department of Psychiatry, School of
Medicine, Kurdistan University of
Medical Sciences, Sanandaj, Iran

E-mail: simasardari25@gmail.com

Abstract

Background and Aim: Clozapine is the most effective treatment for patients with treatment-resistant schizophrenia; however, sialorrhea is a common and distressing side effect. This study aimed to evaluate the effect of sublingual atropine on clozapine-induced sialorrhea among patients with schizophrenia.

Materials and Methods: This was a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial involving 62 patients with schizophrenia. Patients were divided into two groups: the intervention group (1% sublingual atropine) and the control group (placebo). The severity and frequency of sialorrhea were assessed using the Drooling Rating Scale (DRS) and Visual Analog Scale (VAS) before the intervention and at four weeks. Data were analyzed using inferential statistical tests.

Results: Data from 57 patients were analyzed. In the atropine group, the mean severity ($P<0.001$) and frequency ($P<0.001$) of sialorrhea decreased significantly. In contrast, no significant changes were observed in the control group ($P>0.05$). Additionally, VAS scores in the atropine group showed a significant reduction after the intervention compared with baseline ($P<0.001$).

Conclusion: Sublingual atropine may reduce the severity and frequency of clozapine-induced sialorrhea. However, no significant differences were observed between the intervention and control groups. Further studies with larger sample sizes and more precise evaluations are recommended.

Keywords: Atropine, Clozapine, Schizophrenia, Sialorrhea

Please cite this article as follows: Shams-Alizadeh N, Maroufi A, Moghadam M, Rahmani Kh, Sardari S. The Effect of Sublingual Atropine on Clozapine-Induced Sialorrhea in Patients with Schizophrenia: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. SJKUMS. 2026; 31(1): 38-44. DOI: 10.22034/31.1.38.

بررسی اثر آتروپین زیرزبانی بر سیالوره ناشی از مصرف کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه سوکور

نرگس شمس علیزاده^۱ ID، آزاد معروفی^۱ ID، مرضیه مقدم^۲ ID، خالد رحمانی^۳ ID، سیما سرداری^۴ ID

۱. دانشیار، گروه گروه روان پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۲. استادیار، گروه روان پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۳. دانشیار، گروه گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۴. روان پزشک، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

چکیده

زمینه و هدف: کلوزاپین مؤثرترین درمان برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان است، اما سیالوره یکی از مشکلات شایع و آزاردهنده مرتبط با مصرف این دارو محسوب می شود. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر آتروپین زیرزبانی بر سیالوره ناشی از کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی، سه سوکور و کنترل شده با دارونما بود که در آن ۶۲ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی به دو گروه مداخله (آتروپین زیرزبانی ۱٪) و کنترل (دارونما) تقسیم شدند. شدت و دفعات سیالوره با استفاده از مقیاس درجه بندی سیالوره دهان (DRS) و مقیاس آنالوگ بصری (VAS) قبل از مداخله و چهار هفته پس از آن ارزیابی شدند. داده ها با آزمون های آماری استنباطی تحلیل شدند.

یافته ها: داده های ۵۷ بیمار تحلیل شدند. در گروه آتروپین، میانگین شدت ($P < 0.001$) و دفعات سیالوره ($P < 0.001$) به طور معناداری کاهش یافت. در مقابل، در گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$). همچنین نمرات VAS در گروه آتروپین پس از مداخله نسبت به قبل به طور معناداری کاهش یافت ($P < 0.001$).

نتیجه گیری: آتروپین زیرزبانی می تواند شدت و دفعات سیالوره ناشی از کلوزاپین را کاهش دهد. با این حال، تفاوت معناداری بین دو گروه مداخله و کنترل مشاهده نشد. مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر و ارزیابی های دقیق تر پیشنهاد می شود.

واژگان کلیدی: آتروپین، سیالوره، کلوزاپین، اسکیزوفرنی

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۰۹

ویرایش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۴

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۷

انتشار: ۱۴۰۵/۰۳/۰۲

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: سیما سرداری، روان پزشک، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

ایمیل: simasardari25@gmail.com

استناد: شمس علیزاده، نرگس؛ معروفی، آزاد؛ مقدم، مرضیه؛ رحمانی، خالد؛ سرداری، سیما. بررسی اثر آتروپین زیرزبانی بر سیالوره ناشی از مصرف کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه سوکور. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بهار ۱۴۰۵ (۱) ۳۸-۴۴.

مقدمه

مقاوم به درمان طبقه بندی می شوند [۲]. برای این گروه، کلوزاپین، که یک داروی نسل دوم ضدروان پریشی است، مؤثرترین گزینه درمانی به شمار می رود [۳، ۴].

کلوزاپین به عنوان یک آنتاگونیست ضعیف گیرنده های D2 دوپامینی و بلوک کننده قوی گیرنده های D1 دوپامینی، کولینرژیک، S2 سروتونرژیک، H1 هیستامینی و آلفا ۱ و ۲ آدرنرژیک عمل می کند [۳-۵]. اگرچه این دارو در درمان اسکیزوفرنی مقاوم به درمان بسیار مؤثر است، اما عوارض جانبی

اسکیزوفرنی یک اختلال روانی پیچیده و شدید است که طیف وسیعی از آسیب های شناختی، هیجانی و اجتماعی را شامل می شود و حدود ۱ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می دهد [۱]. این اختلال با اختلال در وحدت افکار و احساسات همراه است، به طوری که افکار و احساسات بیمار از ارتباط منطقی و عادی خود خارج می شوند [۲]. داروهای ضدروان پریشی به عنوان پایه اصلی درمان این بیماری شناخته می شوند، اما بسیاری از بیماران به این درمان ها پاسخ مناسبی نمی دهند و یک سوم آنها به عنوان بیماران

آلرژی به آتروپین یا مصرف هم‌زمان داروهایی که می‌توانند ترشح بزاق را تحت تأثیر قرار دهند، از مطالعه حذف شدند.

تخمین حجم نمونه

حجم نمونه با در نظر گرفتن میزان خطای نوع اول (۰/۰۵)، خطای نوع دوم (۰/۲)، و توان آزمون (۰/۸) انتخاب شد. با استفاده از نتایج مطالعات قبلی مشابه [۹،۲۰]، میانگین و انحراف معیار شدت سیالوره در دو گروه مداخله و کنترل به ترتیب $3/0 \pm 1/5$ و $4/5 \pm 1/5$ در نظر گرفته شد. بر این اساس، حداقل حجم نمونه برای هر گروه ۲۸ بیمار محاسبه شد. با در نظر گرفتن احتمال ریزش نمونه‌ها، ۶۲ بیمار برای مطالعه انتخاب شدند.

تصادفی‌سازی و مداخله

بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. گروه مداخله روزانه دو قطره آتروپین ۱٪ زیربانی و گروه کنترل دارونما (آب مقطر همراه با طعم‌دهنده تلخی حنظل) دریافت کردند. مداخله به مدت چهار هفته ادامه داشت و بیماران در طول این مدت تحت نظارت مداوم بودند.

معیارهای ارزیابی

شدت و دفعات سیالوره با استفاده از مقیاس درجه‌بندی سیالوره دهان (Drooling Rating Scale/DRS) و مقیاس آنالوگ بصری (visual Analogue Scale/VAS) ارزیابی شد. مقیاس درجه‌بندی سیالوره (drooling rating scale)، که ترکیب دو مقیاس شدت سیالوره (drooling Severity scale) و دفعات سیالوره (drooling Frequency scale) است، با امتیاز ۲ تا ۹ براساس شدت و دفعات آب‌ریزش نمره‌گذاری می‌شود [۱۶]. در مقیاس آنالوگ بصری (visual analogue scale) امتیازدهی ذهنی جهت میزان سیالوره و خیس‌شدن بالش از صفر (بدون سیالوره) تا ۱۰ (بیشترین میزان سیالوره) است. این ارزیابی‌ها در دو مقطع زمانی، یک بار قبل از شروع مداخله و بار دوم پس از چهار هفته مداخله، انجام شدند.

تحلیل آماری

داده‌های جمع‌آوری‌شده با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ تحلیل شدند. فرض‌های نرمالیتی و تساوی واریانس متغیرهای کمی به ترتیب با استفاده از تست‌های کولموگروف اسمیرنوف و لون ارزیابی شد. برای بررسی اختلاف میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه مداخله و کنترل از آزمون تی مستقل و برای بررسی اختلاف میانگین این متغیرها قبل و بعد از مداخله در هر کدام از گروه‌های مداخله و کنترل از آزمون تی زوجی استفاده شد. سطح معناداری آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

متعددی دارد که یکی از شایع‌ترین و آزاردهنده‌ترین آنها سیالوره یا ترشح بیش‌ازحد بزاق است. این عارضه در حدود ۳۰ تا ۵۷ درصد بیماران تحت درمان با کلوزاپین گزارش شده است [۸-۶]. سیالوره معمولاً در شب‌ها شدت می‌یابد و می‌تواند تأثیر منفی بر کیفیت زندگی بیمار داشته باشد و پذیرش درمان را کاهش دهد.

علت دقیق سیالوره ناشی از کلوزاپین هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما مکانیسم‌های مختلفی مانند تحریک گیرنده‌های موسکارینی M4، آنتاگونیسم گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک و مهار رفلکس بلع در این امر دخیل هستند [۹،۱۰]. مدیریت این عارضه می‌تواند از طریق روش‌های دارویی و غیردارویی صورت گیرد [۱۱،۱۲]. هنوز درمان قطعی برای مدیریت این عارضه وجود ندارد [۱۳] اما درمان‌های آنتی‌کولینرژیک در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته اند [۱۴]. اگرچه داروهای متعددی مانند گلیکوپیرولات، اسکوپولامین و بنزتروپین برای کنترل سیالوره استفاده شده‌اند، اما بسیاری از این داروها به دلیل عوارض جانبی سیستمیک محدودیت‌هایی دارند [۱۱-۱۵].

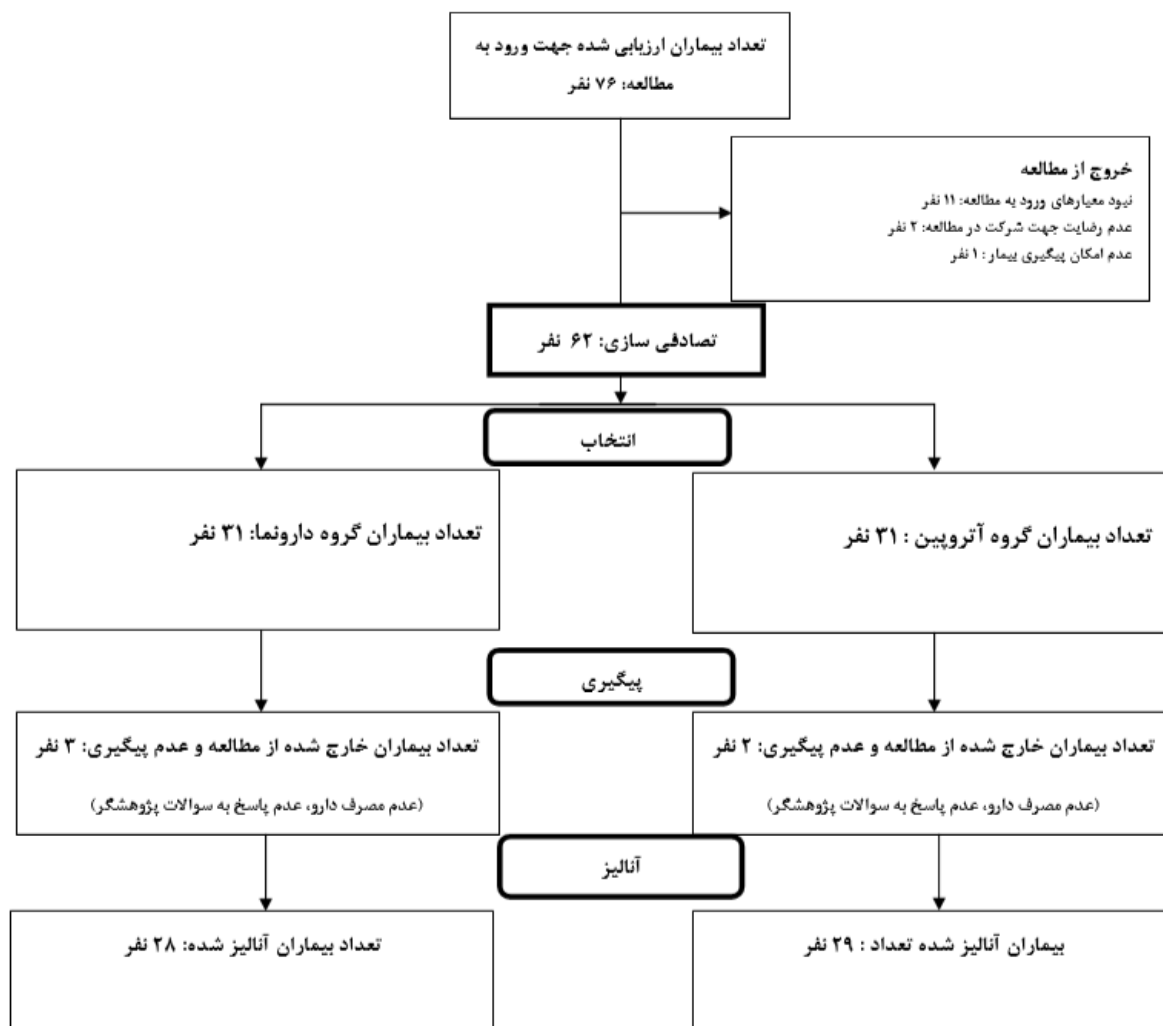
آتروپین، یک داروی آنتی‌موسکارینی است که به طور موضعی و سیستمیک در کاهش ترشح بزاق مؤثر شناخته شده است. مطالعات موردی نشان داده‌اند استفاده از آتروپین زیربانی می‌تواند سیالوره ناشی از کلوزاپین را کاهش دهد [۱۶-۱۸]. با این حال، شواهد کافی برای تأیید قطعی اثربخشی و ایمنی این روش درمانی وجود ندارد و مطالعات بالینی بیشتری مورد نیاز است [۱۹]. بر این اساس، هدف از این مطالعه، بررسی اثر آتروپین زیربانی بر شدت و دفعات سیالوره ناشی از مصرف کلوزاپین در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی است.

روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی، سه‌سوکور و کنترل‌شده با دارونما است که توسط کمیته اخلاق پژوهشی بالینی دانشگاه علوم پزشکی کردستان با کد IR.MUK.REC.1401.226 تأیید و در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT20221101056373N1 ثبت شده است. در این مطالعه ۶۲ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان شرکت کردند. تمامی بیماران تحت درمان با کلوزاپین قرار داشته و دارای عارضه سیالوره ناشی از مصرف این دارو بودند. بیماران از مراکز نگهداری از بیماران با اختلال اسکیزوفرنی شامل مرکز نساره در دیواندره، مرکز ساریژ در سنندج، مرکز بهاران در سنندج و مرکز نگهداری مریوان، بیماران بستری در بیمارستان قدس سنندج و همچنین افرادی که به شکل سرپایی به درمان روان‌پزشکی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. پژوهش در بازه زمانی آذرماه ۱۴۰۱ تا ۳۰ بهمن ماه ۱۴۰۲ انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص اسکیزوفرنی براساس معیارهای DSM-5، سن ۱۸ تا ۶۰ سال، استفاده از کلوزاپین حداقل به مدت دو هفته و رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه بود. بیماران با مشکلات جدی پزشکی،

در دسترس بود (شکل ۱). میانگین سنی بیماران $42/8 \pm 10/5$ سال بود و دو گروه از نظر سن، جنسیت و وضعیت تأهل تفاوت معناداری نداشتند ($p > 0/05$) (جدول ۱).

از ۶۲ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه، داده‌های ۵۷ بیمار (۲۹ نفر در گروه مداخله و ۲۸ نفر در گروه کنترل) برای تحلیل نهایی



شکل ۱. دیاگرام تخصیص بیماران در گروه‌های مطالعه براساس CONSORT

جدول ۱. توزیع فراوانی جامعه آماری براساس اطلاعات دموگرافیک

P	گروه‌ها				ابعاد	متغیرها
	دارونما		آتروپین			
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی		
۰/۶۹۹	۹۲/۹	۲۶	۸۹/۷	۲۶	مرد	جنسیت
	۷/۱	۲	۱۰/۳	۳	زن	
۰/۲۸۴	۹۲/۹	۲۶	۸۶/۲	۲۵	مجرد (و مطلقه)	وضعیت تأهل
	۷/۱	۲	۱۳/۸	۴	متأهل	

آزمون کای اسکوتر، $P > 0/05$

کاهش یافت ($P < 0/001$). درمقابل، در گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد ($P = 0/2$)؛ اما در کل و در مقایسه بین دو گروه در پایان مطالعه تفاوت معنادار نبود ($P = 0/18$) (جدول ۲).

مقایسه نمرات شدت سیالوره (DSS)

در گروه مداخله، میانگین نمره شدت سیالوره پس از مداخله

جدول ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار نمره DSS بیماران قبل و بعد از دریافت مداخله در بین گروه‌های مورد مطالعه

قبل از مداخله	گروه آتروپین	گروه دارونما	P*
میانگین (± انحراف معیار)	۳/۹۳ ± ۰/۸۸	۳/۶۷ ± ۱/۰۷	۰/۳۱
بعد از مداخله (۴ هفته بعد)	۲/۹۷ ± ۱/۱۸	۳/۴۰ ± ۱/۲۲	۰/۱۸
*P	< ۰/۰۰۱	۰/۲	

*تی مستقل - ¥ تی زوجی

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است میانگین نمرات DSS در گروه آتروپین در ۴ هفته بعد از مداخله کاهش معنی‌داری داشته است ($P = ۰/۰۰۱$). اگرچه در گروه پلاسبو هم کاهش اندکی در نمرات DSS بعد از مداخله دیده می‌شود اما از نظر آماری معنی دار نیست ($P = ۰/۲$). هرچند میانگین نمرات DSS در گروه دریافت‌کننده آتروپین بعد از مداخله کمتر از گروه دریافت‌کننده پلاسبو است اما اختلاف مشاهده‌شده براساس نتایج آزمون تی مستقل از نظر آماری معنی‌دار نیست ($P = ۰/۱۸$).

مقایسه دفعات سیالوره (DFS)

دفعات سیالوره در گروه مداخله کاهش معناداری را نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$) اما در گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P = ۰/۱$). براساس نتایج آزمون تی مستقل اختلاف میانگین نمرات DFS در بین دو گروه بعد از مداخله معنی دار نبود ($P = ۰/۳۵$) (جدول ۳).

جدول ۳. مقایسه میانگین و انحراف معیار نمره DFS بیماران قبل و بعد از دریافت مداخله در بین گروه‌های مورد مطالعه

قبل از مداخله	گروه آتروپین	گروه دارونما	P*
میانگین (± انحراف معیار)	۲/۸۶ ± ۰/۷۹	۲/۵۷ ± ۱/۷۴	۰/۱۶
بعد از مداخله (۴ هفته بعد)	۲/۲۱ ± ۰/۹۰	۲/۴۳ ± ۰/۸۸	۰/۳۵
*P	< ۰/۰۰۱	۰/۱	

*تی مستقل - ¥ تی زوجی

نتایج خلاصه‌شده در جدول ۳ نشان می‌دهد میانگین نمرات DFS در گروه آتروپین در ۴ هفته بعد از مداخله کاهش معنی‌داری داشته است ($P = ۰/۰۰۱$)، در حالی که در گروه دارونما اندکی کاهش مشاهده می‌شود که از نظر آماری معنی دار نیست ($P = ۰/۱$). براساس نتایج آزمون تی مستقل اختلاف میانگین نمرات DFS در بین دو گروه بعد از مداخله معنی‌دار نبود ($P = ۰/۳۵$).

مقایسه نمرات آنالوگ بصری (VAS)

میانگین نمرات VAS در چهار هفته بعد از مداخله در هر دو گروه مداخله ($P = ۰/۰۰۱$) و دارونما ($P = ۰/۰۰۷$) به‌صورت معنی‌داری کاهش یافته است. اما اختلاف میانگین نمرات VAS در دو گروه مورد بررسی قبل ($P = ۰/۸۹$) و بعد از انجام مداخله ($P = ۰/۰۵۵$) معنی‌دار نبود (جدول ۴).

جدول ۴. مقایسه میانگین و انحراف معیار نمره VAS بیماران قبل و بعد از دریافت مداخله در بین گروه‌های مورد مطالعه

قبل از مداخله	گروه آتروپین	گروه دارونما	P*
میانگین (± انحراف معیار)	۸/۳۱ ± ۱/۶۲	۸/۲۵ ± ۱/۸۰	۰/۸۹
بعد از مداخله (۴ هفته بعد)	۶/۰۳ ± ۲/۷۳	۷/۴۳ ± ۲/۶۴	۰/۰۵۵
*P	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۷	

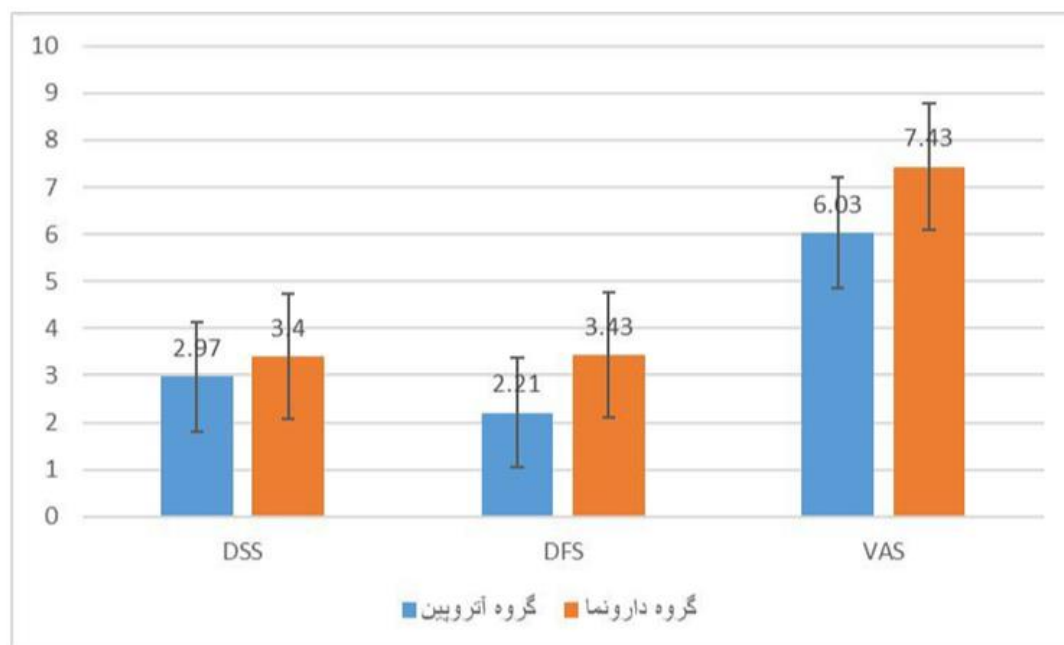
*تی مستقل - ¥ تی زوجی

همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود، براساس نتایج آزمون تی زوجی، میانگین نمرات VAS در چهار هفته بعد از

مداخله در هر دو گروه دریافت‌کننده آتروپین ($P = ۰/۰۰۱$) و دریافت‌کننده دارونما ($P = ۰/۰۰۷$) به‌صورت معنی‌داری کاهشی

هیچ عارضه جانبی جدی‌ای در طول مطالعه گزارش نشد. یک مورد یبوست و خشکی دهان (هم‌زمان در یک نفر) در گروه آتروپین گزارش شد و بین دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد ($P = 0/35$).

بوده است. اختلاف میانگین نمرات VAS در دو گروه مورد بررسی قبل ($P = 0/89$) و بعد از انجام مداخله ($P = 0/055$) معنی‌دار نبود. عوارض جانبی



شکل ۲. میانگین نمرات شدت و دفعات سیالوره بعد از مداخله برحسب VAS, DSS, DFS

افزایش می‌دهد.

مطالعه سگو و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد هیوسین، که عملکردی شبیه به آتروپین دارد، در کنترل سیالوره ناشی از کلوزاپین مؤثر است [۱۵]. اگرچه این مطالعه یک داروی متفاوت را بررسی کرده، اما نتایج آن از نظر کاهش شدت سیالوره با مطالعه حاضر مشابه است.

در تحقیق رافاپورت (۲۰۱۰)، استفاده از آتروپین زیرزبانی برای مدیریت سیالوره در کودکان بررسی شد و نتایج نشان داد که این دارو به خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی جدی ندارد [۱۸]. این موضوع با گزارشات عوارض خفیف در مطالعه ما همخوانی دارد. مطالعه دیگری توسط مصطفی (۲۰۱۳) نشان داد استفاده از آتروپین زیرزبانی به‌طور قابل‌توجهی میزان سیالوره را کاهش می‌دهد، اما عوارض جانبی خشکی دهان به‌طور شایع گزارش شد [۱۹]. در مطالعه ما این عارضه به‌طور محدود مشاهده شد که ممکن است به تفاوت در دوز و مدت زمان مداخله مرتبط باشد.

در مطالعه حاضر، باوجود کاهش معنادار نمرات VAS و DRS در گروه مداخله، نبود تفاوت معنادار بین گروه مداخله و کنترل ممکن است ناشی از محدودیت حجم نمونه یا شدت پایین سیالوره در برخی بیماران باشد.

یکی از نقاط قوت این مطالعه، طراحی سه‌سوکور و استفاده از ابزارهای معتبر برای ارزیابی شدت و دفعات سیالوره بود. بااین‌حال، محدودیت‌هایی از جمله مدت زمان نسبتاً کوتاه مطالعه و عدم

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد تجویز آتروپین زیرزبانی به‌طور معناداری شدت و دفعات سیالوره ناشی از کلوزاپین را کاهش می‌دهد. این نتایج با مطالعات پیشین هم‌خوانی دارد. به‌عنوان مثال، مطالعه‌ای توسط نوردراید و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد استفاده از آتروپین زیرزبانی به‌طور قابل‌توجهی ترشح بزاق را در بیماران مبتلا به سیالوره کاهش می‌دهد، که با نتایج مطالعه حاضر همسو است. این تطابق نشان‌دهنده قابلیت بالقوه آتروپین به‌عنوان یک درمان مؤثر برای مدیریت سیالوره است [۱۷].

مطالعات دیگر، مانند تحقیق موپاسلات و لامبرت (۲۰۲۰)، کاهش شدت سیالوره با استفاده از آتروپین را گزارش کردند [۱۳]. بااین‌حال، یافته‌های آنها نشان داد این تأثیر وابسته به دوز است، درحالی‌که در مطالعه حاضر فقط یک دوز ثابت از آتروپین بررسی شد. این تفاوت می‌تواند به‌عنوان یک محدودیت در تعمیم نتایج مطالعه حاضر به سایر شرایط و دوزها مطرح شود.

در تحقیق سوزوکی و همکاران (۲۰۱۲) تأثیرات مثبت داروی گلیکوپیرولات بر کاهش سیالوره بررسی شد [۲]. اگرچه این دارو نیز اثربخشی خود را نشان داد، اما به‌دلیل عوارض جانبی سیستمیک، استفاده از آن محدود شده است. درمقابل، مطالعه حاضر و تحقیقات مشابه نشان دادند آتروپین زیرزبانی با عوارض جانبی کمتری همراه است و پذیرش درمان توسط بیماران را

وجود دارد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، حاصل پایان‌نامه دوره دستکاری تخصصی روان‌پزشکی است. نویسندگان این مطالعه از پرسنل مراکز نگهداری بیماران اسکیزوفرنی در مریوان، دیواندره، سنندج و پرسنل بیمارستان قدس سنندج و همچنین بیماران مشارکت‌کننده در این مطالعه قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه تعارض منافع ندارند.

ارزیابی اثرات طولانی‌مدت آتروپین وجود داشت. همچنین، گزارش عوارض جانبی محدود به خشکی دهان در گروه مداخله، اهمیت بررسی دقیق‌تر ایمنی این روش را نشان می‌دهد.

مطالعات آینده می‌توانند با بررسی اثرات طولانی‌مدت، دوزهای مختلف آتروپین و مقایسه آن با سایر داروهای مشابه، اطلاعات جامع‌تری در مورد اثربخشی و ایمنی این درمان ارائه دهند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد آتروپین زیرزبانی می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی مؤثر برای کاهش سیالوره ناشی از کلوزاپین مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، نیاز به مطالعات بیشتری برای ارزیابی اثرات طولانی‌مدت، دوزهای بهینه و ایمنی این دارو

REFERENCES

- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2015. [Link]
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res.* 2012;197(1-2):1-6. [DOI:10.1016/j.psychres.2012.02.013.]
- Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective. *Adv Pharmacol.* 2018;82:137-162. [DOI:10.1016/bs.apha.2017.09.009.]
- Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res.* 2018;268:114-122. [DOI:10.1016/j.psychres.2018.06.070.]
- Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry Suppl.* 1992;(17):5-11. [DOI:10.1192/S0007125000296840.]
- Syed R, Au K, Cahill C, Duggan L, He Y, Udu V, et al. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD005579. [DOI:10.1002/14651858.CD005579.pub2.]
- Liang CS, Ho PS, Shen LJ, Lee WK, Yang FW, Chiang KT. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res.* 2010;119(1-3):138-144. [DOI:10.1016/j.schres.2010.02.1060.]
- Sanagustin D, Martin-Subero M, Hogg B, Fortea L, Gardoki I, Guinart D, et al. Prevalence of clozapine-induced sialorrhea and its effect on quality of life. *Psychopharmacology (Berl).* 2023;240(1):203-211. [DOI:10.1007/s00213-022-06294-3.]
- Güvenç IA. Sialorrhea: a guide to etiology, assessment, and management. In: *Salivary Glands - New Approaches in Diagnostics and Treatment.* London: IntechOpen; 2019. [DOI:10.5772/intechopen.82619.]
- Chen SY, Ravindran G, Zhang Q, Kisely S, Siskind D. Treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2019;33(3):225-238. [DOI:10.1007/s40263-019-00612-8.]
- Yeşilyurt S, Aras İ, Altınbaş K, Atagün Mİ, Kurt E. Pathophysiology of clozapine-induced sialorrhea and current treatment choices. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci.* 2010;23(4):275-284. [DOI:10.5350/DAJPN2010230408T.]
- Praharaj SK, Jana AK, Goswami K, Das PR, Goyal N, Sinha VK. Salivary flow rate in patients with schizophrenia on clozapine. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(4):176-178. [DOI:10.1097/WNF.0b013e3181e204e0.]
- Mubaslat O, Lambert T. The effect of sublingual atropine sulfate on clozapine-induced hypersalivation: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2020;237(10):2905-2915. [DOI:10.1007/s00213-020-05627-4.]
- Bavikatte G, Sit PL, Hassoon A. Management of drooling of saliva. *Br J Med Pract.* 2012;5(1):a507. [Link]
- Segev A, Evans A, Hodsoll J, Whiskey E, Sheriff RS, Shergill S, et al. Hyoscine for clozapine-induced hypersalivation: a double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2019;34(2):101-107. [DOI:10.1097/YIC.0000000000000251.]
- Sockalingam S, Shammi C, Remington G. Treatment of clozapine-induced hypersalivation with ipratropium bromide: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(8):1114-1119. [DOI:10.4088/JCP.08M04495.]
- Norderyd J, Graf J, Marcusson A, Nilsson K, Sjöstrand E, Steinwall G, et al. Sublingual administration of atropine eyedrops in children with excessive drooling—a pilot study. *Int J Paediatr Dent.* 2017;27(1):22-29. [DOI:10.1111/IPD.12219.]
- Rapoport A. Sublingual atropine drops for the treatment of pediatric sialorrhea. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(5):783-788. [DOI:10.1016/j.jpainsymman.2010.02.007.]
- Mustafa FA. Sublingual atropine for the treatment of severe and hyoscine-resistant clozapine-induced sialorrhea. *Afr J Psychiatry (Johannesbg).* 2013;16(4):236-242. [DOI:10.4314/AJPSY.V16I4.32.]
- Hung CC, Fu PK, Wang HY, Chan CH, Lan TH. Treatment effects of traditional Chinese medicines Suoquan Pill and Wuling Powder on clozapine-induced hypersalivation in patients with schizophrenia: study protocol of a randomized, placebo-controlled trial. *J Chin Integr Med.* 2011;9(5):495-502. [DOI:10.3736/JCIM20110506.]