Archive of SID

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هجدهم شماره ۶۶ مهر و آبان سال ۱۳۸۷ (۳۴-۲۶)

مقایسه اثر بخشی داروهای والپرات سدیم و لیتیم کربنات در کودکان ونوجوانان مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی در فاز حاد مانیا و مختلط (تصادفی و دو سو بی خبر)

دکتر عارفه شفاعت *+ دکتر زهرا شهریور ** دکتر جواد علاقبند راد **
دکتر حسین کاویانی ***

چکیده

سابقه و هدف: درمان اختلالات خلقی با مشکلات فراوانی همراه می باشد از جمله عوارض دارویی، عدم پاسخ دهی مناسب به داروها ودر نتیجه همکاری نامناسب بیمار با درمان. این مشکلات در کودکان و نوجوانان نیز تا ثیری جدی در نتیجه درمان به دنبال دارد. مطالعه بر روی اثرات درمانی داروهای انتخابی و عوارض آنها، دستیابی به نتایج درمانی مطلوب تر را ممکن می سازد. دراین مطالعه اثربخشی داروهای والپرات سدیم و لیتیم کربنات برروی کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی در فاز حاد مانیک و مختلط(بمدت ۶ هفته) بستری در بیمارستان روزبه تهران در سال ۸۲ مقایسه شده است.

مواد و روش ها: پژوهش فوق یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو بی خبر می باشد که روی ۳۰ بیمار ۱۸-۸ ساله مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی انجام شده است. بیماری براساس DSM-IV و مصاحبه نیمه ساختار یافته تشخیصی K- SADS توسط روانپزشک فوق تخصص کودک و نوجوان تشخیص داده شده وآنگاه شدت علائم بیماری و میزان عملکرد بیماران با استفاده از ابزارهای MRS و CGAS به ترتیب در شروع درمان، پایان هفته سوم وپایان هفته ششم ارزیابی شد. ۱۳ نفر از دریافت کنندگان لیتیم و ۱۲ نفر از دریافت کنندگان والپرات سدیم مطالعه را به پایان رساندند. یافته ها با استفاده از آزمون نمونه های مستقل و روش تحلیل واریانس با نمونه های تکراری انجام شد.

یافته ها: مقایسه میانگین های MRS در نوبت دوم (پایان هفته سوم) در دو گروه اختلاف آماری معنی داری نشان نداد و این یافته ها در پایان مطالعه (پایان هفته ۶) نیز تکرار شد.

مقایسه میانگین های مربوط به CGAS در نوبت دوم در دو گروه اختلاف آماری معنی داری نشان داد به این صورت که میزان بهبود عملکرد بیماران دریافت کننده والپرات سدیم در پایان هفته سوم بطور معنی داری بیشتر از بیماران دریافت کننده لیتیم کربنات بوده است ($P<۰/۰۵$) اما این یافته در پایان مطالعه (پایان هفته ۶) تکرار نشد بدین معنی که اختلاف آماری معنی داری از مقایسه این میانگین ها در پایان هفته ششم به دست نیامد.

استنتاج: بهبودی در علائم و نشانه ها و سطح عملکرد بیماران در پایان هفته ششم در دو گروه مشابه بوده و این نشان می دهد که لیتیم و والپرات سدیم در بهبودی علائم و نشانه ها و سطح عملکرد (در فاز حاد بیماری) به یک اندازه مؤثر هستند. در مقایسه سطح عملکرد بیماران دیده شد که گروه دریافت کننده والپرات سدیم در پایان هفته سوم بهبود بیشتری داشته اند و این ممکن است بدین معنی باشد که والپرات سدیم سریعتر از لیتیم اثر می کند.

واژه‌های کلیدی: اختلال خلقی دو قطبی، کودکان و نوجوانان، والپرات سدیم، لیتیم کربنات

+ **مولف مسئول : دکتر عارفه شفاعت**- ساری ، کیلومتر ۵ جاده نکا ، بیمارستان زارع،گروه روانپزشکی E-Mail: @shafaat-arefeh@yahoo.com
* فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان ، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، دانشگاه علوم پزشکی تهران ***فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
****دکترای روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران

تاریخ دریافت :۸۶/۱۲/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۸۷/۳/۱ تاریخ تصویب:۸۷/۶/۲۰

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سالهاست که لیتیم کربنات بعنوان یک داروی تثبیت کننده خلق در درمان اختلال خلقی دو قطبی بزرگسالان استفاده می شود. همانند بسیاری از داروها استفاده از این دارو نیز محدودیت هایی دارد مانند عوارض دارویی غیر قابل تحمل برای بعضی بیماران یا فقدان بهبود علائم بیماری در برخی از مبتلایان. برای غلبه بر این مشکلات استفاده از سایر داروها وبطور عمده داروهای ضد صرع، برای تثبیت خلق بیمار آغاز شد بطوریکه اکنون داروهایی مانند والپرات سدیم، کاربامازپین وبعضی دیگر از داروهای این دسته به این منظور بکار گرفته می شوند. تا چندی قبل درمان اختلال خلقی دو قطبی در کودکان و نوجوانان بر اساس یافته های موجود در پژوهشهای مربوط به بزرگسالان انجام می شده است، در سالهای اخیرمطالعه بر روی اختلالات روانپزشکی کودکان ونوجوانان و درمان آنها مورد توجه بسیار قرار گرفته است .چراکه در بسیاری موارد از جمله اختلالات خلقی علائم و نشانه های بیماری می تواند متفاوت باشد. از طرفی یک توافق عمومی وجود دارد که تکامل روی اثرات فارماکولوژیک داروها تأثیر دارد (۱). با توجه به این که تغییرات رشدی و تکاملی در سیستم های عصبی- شیمیایی می تواند روی پاسخ درمانی و عوارض ناشی از دارو تأثیر بگذارد (۲)یعنی ممکن است کودکان و نوجوانان پاسخهای درمانی متفاوتی را در مقایسه با بزرگسالان نشان دهند(۳) پس مطالعه اثرات درمانی وعوارض دارویی داروهای شناخته شده، در کودکان ونوجوانان مبتلا به اختلالات روانپزشکی از جمله اختلالات خلقی ضروری بنظر می رسد و امروزه بطور جدی دنبال می شود. از جمله پژوهش‌های انجام شده می توان به مطالعه گلر و همکاران اشاره کرد که طی یک کارآزمایی دو سو بی خبر اثر درمانی لیتیم را در مقایسه با دارونما بر نوجوانان مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی و وابستگی به مواد نشان دادند(۴). پاپ تئو دورو و همکارانش(۵) درطی یک مطالعه که به روش باز و بدون استفاده از گروه کنترل انجام دادند، از والپرات سدیم برای درمان فاز حاد مانیا در گروهی از بیماران که شامل افراد بزرگسال و نوجوانان مسن‌تر بود با موفقیت استفاده کردند. بودن و همکاران در طی مطالعه ای دوسو بی خبر برگروهی از بیماران شامل نوجوانان و بزرگسالان اثر والپرات سدیم و لیتیم کربنات را برابر گزارش کردند(۶).

در مطالعات اسکات و همکاران که بصورت باز و بدون گروه کنترل انجام شد از والپرات سدیم بعنوان یک داروی موثر در کنترل فاز حاد مانیا یاد شده است(۸،۷). بیدرمن و همکاران در یک مطالعه باز، داروهای لیتیم کربنات، والپرات سدیم و کاربامازپین را با یکدیگر مقایسه کرده و اثر درمانی آنها را در کنترل فاز حاد مانیک در کودکان و نوجوانان مبتلا برابر گزارش نمودند(۹). در مطالعه دلتیتو و همکاران که بر نوجوانان و بصورت باز انجام شد، از والپرات سدیم برای درمان فاز حاد مانیا با موفقیت استفاده شد(۱۰). همچنین کواچ و همکاران در طی یک مطالعه توصیفی با استفاده از گزارشات موجود در زمینه داروهای تثبیت کننده خلق ،کاربامازپین، والپرات سدیم و لیتیم کربنات را با یکدیگر مقایسه نموده و تاثیرآنها را برابر گزارش کردند(۱۱). همچنین در یک مطالعه دو سو بی خبر که توسط روبرت- ال و همکاران انجام شد (بعد از شروع مطالعه ما) اثر لیتیم کربنات و والپرات سدیم در درمان نگهدارنده درنوجوانان مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی برابر گزارش شد(۱۲). طی یک مرور بر مقالات منتشر شده توسط منیا اثر این دو دارو برابر گزارش شده است(۱۳). همچنین در گزارشات مربوط به مطالعه کواچ و همکاران وکنستانتینوس و همکاران از والپرات سدیم بعنوان یک داروی موثر در درمان فاز حاد مانیک در اختلال دو قطبی اطفال نام برده شده(۱۵،۱۴). مطالعاتی

www.SID.ir

Archive of SID

که تاکنون انجام شده در بیشتر موارد بصورت باز انجام شده است. در بسیاری از آنها والپرات سدیم به تنهائی، به روشی باز در درمان به کار گرفته شده که البته در بسیاری از موارد تعداد نمونه ها اندک بوده است. تنها مطالعه بودن، بصورت دو سو بی خبر انجام شد که در آن گروه مورد مطالعه بزرگسالان و نوجوانان بوده اند(۶). مطالعه دو سو بی خبر دیگر که بعداز شروع مطالعه ما انتشار یافت مطالعه روبرت و همکاران می باشد که اثرات این دو دارو را درطی درمان نگهدارنده مقایسه کرده است، بطوریکه ابتدا از ترکیب لیتیم و والپرات سدیم برای کنترل علائم فاز حاد استفاده کرده وبعد از بهبود علائم فاز حاد بیماری اثر دو دارو را به مدت ۱۸ ماه برای درمان نگهدارنده مقایسه نموده است(۱۲).

با توجه به یافته های موجود بنظر می رسید که اثرات درمانی این داروها باید در یک مطالعه که بطور اختصاصی کودکان ونوجوانان را در برگیرد والبته عوامل مداخله گر نیز تا حد ممکن حذف گردند، مورد ارزیابی دقیق تر قرار گیرد. برای رسیدن به چنین هدفی پژوهش فوق به گونه ای طراحی شد که اثر بخشی داروهای مورد نظر را اختصاصا دردرمان فازحاد اختلال فوق در کودکان و نوجوانان مبتلا، به روش دوسو بی خبر مورد ارزیابی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

پژوهش پیش رو یک کار آزمایی بالینی تصادفی دو سو بی خبر می باشد که برروی بیماران مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی (در فاز حاد مانیک و مختلط) بستری در بخش روانپزشکی کودک و نوجوان بیمارستان روزبه تهران انجام شده که همگی در سنین ۱۸-۸ سالگی بوده اند. تعداد ۳۰ بیمار به روش نمونه گیری متوالی تا تکمیل نمونه ها انتخاب شدند. بیماران بستری در بخش بعد از اخذ رضایت کتبی از والدین وجلب موافقت خود بیمار و تایید ورود به مطالعه از طرف محقق " بطور تصادفی ومتوالی توسط سرپرستار بخش در یکی از دو گروه قرار گرفتند. (مانیک=۱۹ ،مختلط=۱۱) (۱۶= مذکر، ۱۴= مؤنث). بیماران توسط روان پزشکان فوق تخصص که درمان بیماران را بر عهده داشتند و همچنین محقق که از درمانهای فوق بی اطلاع بوده مورد معاینه قرار گرفتند و تشخیص با توجه به معیارهای تشخیصی اختلال دو قطبی در DSM-IV گذاشته شد. همچنین جهت تأئید تشخیص از پرسشنامه K_SADS: Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children استفاده شد(۱۶). این پرسشنامه یک مصاحبه تشخیصی نیمه ساختار یافته است که برای افراد ۱۸-۶ ساله به کار می رود و توسط مصاحبه گر با گرفتن اطلاعات از کودک و والدین پر می شود. برای اطمینان از اینکه بیماران دارای بهره هوشی ۷۵ یا بیشتر باشند از آزمون هوشی ریون استفاده شد(۱۷). این آزمون برای اندازه گیری هوش افراد در همه سطوح توانایی از کودکان ۵ ساله تا بزرگسالان به کار می رود و مستقل از فرهنگ و شرایط بهتر آموزشی و اجتماعی می باشد. (جدول۱)

بیماران به روش تصادفی به دو گروه دریافت کننده لیتیم کربنات و والپرات سدیم تقسیم شدند.

معیارهای حذف شامل موارد زیر بوده است:

۱- وجود اختلال نورولوژیک و طبی

۲- وجود اختلال عمده روانپزشکی دیگر (هم ابتلایی در محور I و II)

۳- داشتن بهره هوشی کمتر از ۷۵

۴- سابقه مصرف داروهای روانگردان در طی دو هفته گذشته

بیماران در سه نوبت مورد ارزیابی قرار گرفتند. قبل از شروع درمان، پایان هفته سوم درمان و پس از پایان هفته

www.SID.ir

Archive of SID

ششم درمان (یعنی پایان مطالعه). آزمونهای بکار گرفته شده در این ارزیابی ها شامل CGAS :Children Global Assessment Scale که میزان عملکرد بیماران را اندازه می گیرد و آزمون (MRS: mania rating scale)که شدت علائم بیماری را اندازه گیری می کند بوده است. برای ارزیابی و مقایسه اثر بخشی دو داروی فوق که در این مطالعه به معنی کاهش نمره MRS و افزایش نمره CGAS می باشد، از آزمونهای فوق استفاده شده است. CGAS که اعتبارآن ثابت شده است و در مطالعات بسیاری از این معیار برای ارزیابی عملکرد کودکان و نوجوانان استفاده شده است همزمان اثرات بیماری و عملکرد کودک را ارزیابی می کند(۱۹،۱۸). زمینه های عملکردی مورد سنجش آن شامل خانواده، تحصیل، اجتماع و حوزه های روانشناختی است که با استفاده از آن درمانگر یا محقق می تواند تغییر عملکرد بیمار را به دنبال درمان انجام شده با شروع بیماری مقایسه نماید. مقیاس نمره گذاری مانیا MRS برای ارزیابی شدت علائم بیماران مبتلا به اختلال خلقی طراحی شده است(۲۰). علائم کلاسیک مانیا مانند پر حرفی تحریک پذیری، به اضافه علائمی که سایکوتیک بودن بیمار را نشان می دهند مثل توهم یا هذیان و علائمی که معمولاً همراه با مانیا دیده می شوند مثل تهدید کردن دیگران با این مقیاس مورد ارزیابی قرار می گیرد. معیارهای آماری در مورد این آزمون معتبر شناخته شده است. اولین ارزیابی قبل از شروع درمان دارویی انجام گرفت. پس از پرشدن فرمهای مربوط به آزمونهای فوق توسط محقق درمان بیماران آغاز گردید. ۱۵ بیمار تحت درمان با لیتیم کربنات و ۱۵ نفر تحت درمان با والپرات سدیم قرار گرفتند. سطح خونی لیتیم بیمارانی که لیتیم دریافت کردند در طیف۱/۲-۰/۹، میلی اکی والان در لیتر تنظیم شد. داروی والپرات سدیم به میزان ۱۲۰۰ – ۶۰۰ میلی گرم روزانه به بیماران داده شد.که دز آن با توجه به نیاز بیمار و سیر بهبودی تنظیم می شده است. ضمناً از آنجا که اکثراً بیماران مانیک در فاز حاد سمپتومهایی دارند که برای بهبود آنها (قبل شروع اثرات داروهای تثبیت کننده خلق) باید از داروهای دیگری کمک گرفت، لذا به کلیه بیماران اعم از دریافت کنندگان لیتیم و والپرات سدیم داروی کلرپرومازین در طیف ۵۰-۶۰۰ میلی گرم روزانه برحسب نیاز داده شد. بدیهی است چنانچه بیماری به مقادیر متفاوتی از هرکدام از این داروها نیاز داشت و یا به درمان های دیگری نیاز پیدا می کرد از مطالعه خارج می گردید. مدیریت درمان بیماران برعهده یک روانپزشک فوق تخصص کودک ونوجوان بوده است.

یافته ها

۵ نفر از بیماران قبل از پایان پژوهش از مطالعه خارج شدند که ۲ مورد (در گروه والپرات سدیم) به علت عدم تمایل به ادامه شرکت در مطالعه، ۱ مورد به علت عدم تحمل داروی کلرپرومازین (گروه لیتیم) ، ۱ مورد به علت اضافه شدن بنزودیازپین به رژیم دارویی بیماربه دلیل بیقراری (در گروه لیتیم) و ۱ مورد تعویض دارو به دلیل شدت یافتن علائم(گروه والپرات سدیم) بوده است. بطوریکه ۱۲ نفر از بیماران مرد=۵ ، زن= ۷ (مختلط=۵ ، مانیک=۷) که ۳ نفر از آنها نشانه های سایکوز را داشتند ۶ هفته درمان با والپرات سدیم را به پایان رساندند و ۱۳ نفر در گروه دریافت کننده لیتیم (زن= ۶ ، مرد = ۷) (مختلط=۳ ، مانیک=۱۰) که ۳ نفر از آنها نشانه های سایکوز را داشتند مطالعه را تا پایان هفته ششم ادامه دادند.

با توجه به افت نمونه تحلیل نتایج این تحقیق با تعداد ۲۵ نفر (مجموع بیمارانی که مطالعه را به پایان رسانیدند) و ۳۰ نفر (کل بیمارانی که وارد مطالعه

www.SID.ir

Archive of SID

شدند) انجام شد. آزمون استفاده شده در این روش تحلیل واریانس با نمونه های تکراری می باشد. نتایج در دو گروه ۳۰ نفری و ۲۵ نفری مشابه بوده است بدین معنی که افت نمونه تفاوت معنی داری را در نتایج حاصله ایجاد نکرد لذا نتایج بر اساس تعداد نمونه ۲۵ نفری ارائه می شود.

میانگین های مربوط به MRS در ۳ نوبت به روش تحلیل واریانس برای آنان که داروی لیتیم را دریافت کرده بودند مورد مقایسه قرار گرفت. که نشان دهنده اختلاف معنی داری بوده است. مشابه همین مقایسه در مورد میانگین مربوط به MRS در گروه دریافت کننده والپرات سدیم انجام شد که نتیجه ای مشابه حاصل شد.

میانگین MRS در نوبت اول (MRS1) با آزمون نمونه های مستقل (T- TEST) برای دو گروه فوق با یکدیگر مقایسه شد و اختلاف معنی داری از نظر نمره MRS در شروع مطالعه (قبل درمان داروئی) بین دو گروه وجود نداشت. همچنین مقایسه میانگین های CGAS قبل از شروع درمان در دو گروه دریافت کننده لیتیم و والپرات سدیم تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۱).

مقایسه نتایج مربوط به MRS در نوبت دوم (MRS2) در دو گروه دریافت کننده والپرات سدیم و لیتیم کربنات اختلاف معنی داری نشان نداد (آزمون نمونه های مستقل) و همین یافته در مورد نتایج مربوط به (MRS3) در دوگروه فوق تکرار شد. میانگین‌های مربوط به CGAS در ۳ نوبت به روش تحلیل واریانس برای هر دو گروه بطور جداگانه مقایسه شد ونشان داد که اختلاف آماری معنی داری بین این میانگین ها در هر دو گروه وجود دارد. میانگن نمرات CGAS در نوبت اول (CGAS1) بوسیله آزمون نمونه های مستقل برای دو گروه با یکدیگر مقایسه شد اما اختلاف معنی دار آماری بین دو گروه بدست نیامد.

مقایسه نمرات میانگین این معیار در نوبت دوم (CGAS2) در دو گروه بیماران دریافت کننده لیتیم کربنات و والپرات سدیم اختلاف معنی دار آماری نشان داد($p<0.05$).

اما مقایسه میانگین های نمرات CGAS در نوبت سوم (CGAS3) مربوط به دوگروه اختلاف معنی دار آماری نشان نداد.

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین متغیرهای مربوط به شدت عملکرد بیماری و میزان عملکرد بیماران در دو گروه دریافت کننده والپرات سدیم و لیتیم کربنات

	والپرات سدیم	لیتیم کربنات	p
تعداد نمونه	۱۲	۱۳	
جنس	M=7 F=5	M=7 F=6	
سن متوسط	۱۵/۵۸	۱۵/۳۱	
MRS1	۴۹/۵۸	۵۵/۰۸	٪۲۳۴
MRS2	۲۵/۳۳	۳۲/۷۷	٪۱۰۱
MRS3	۱۵/۴۲	۱۶/۳۸	٪۸۰۷
CGAS۱	۳۷/۵۰	۳۱/۹۲	٪۱۱۹
CGAS۲	* ۵۸/۳۳	۴۹/۶۲	٪ ۰۱۵*
CGAS۳	۶۶/۶۷	۶۲/۶۹	٪۳۹۳

* P<۰/۰۵

MRS =Mania Rating Scale
CGAS = Children Global Assessment Scale
M=مرد F= زن

قبل از شروع ارزیابی های نوبت اول = ۱ درمان
هفته بعد از ۳، ارزیابی های نوبت دوم = ۲ شروع درمان
هفته بعد از ۶، ارزیابی های نوبت سوم = ۳ شروع درمان

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

مطالعه حاضر به مقایسه اثرات درمانی دو داروی لیتیم کربنات و والپرات سدیم در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال دو قطبی با استفاده از اندازه گیری شدت علائم بیماری در مراحل مختلف درمان و تغییر میزان عملکرد در طول درمان می‌پردازد. یافته‌ها نشان می‌دهند که بیماران در هر دو گروه میزان برابری از شدت علائم را قبل از دریافت داروها داشته اند. معنی دار نبودن اختلاف آماری نمرات میانگین MRS1 مربوط به دو گروه به این نکته اشاره دارد. همچنین بیماران این دو گروه از نظر سطح عملکرد نیز یکسان بوده اند. این نکته را می توان از روی مقایسه میانگین های نمرات CGAS1در دو گروه که سطح عملکرد بیماران را قبل از شروع درمان نشان می دهد دریافت.

مطالعه حاضر نشان داد که داروی والپرات سدیم در کاهش شدت علائم بیماری وکنترل فاز حاد بیماری مؤثر بوده است. مقایسه میانگین های نمرات MRS2 ،MRS1 و MRS3 مربوط به بیماران این گروه اختلاف آماری معنی داری نشان می دهد. یافته های مشابهی در دو مطالعه اسکات و همکاران که بصورت باز انجام شده (۸،۷) وجود دارد که از والپرات سدیم بعنوان یک داروی موثر در درمان فاز حاد مانیک یاد کرده اند. همچنین دلتیتو و همکاران در یک مطالعه باز روی نوجوانان و پاپتئودور و همکاران (در یک مطالعه باز بر روی جمعیتی که شامل بزرگسالان و نوجوانان بود) با موفقیت از والپرات سدیم برای درمان فاز حاد مانیا استفاده کرده اند(۵،۱۰).

مقایسه میانگین نمرات CGAS1 و CGAS2 و CGAS3 در سه نوبت در گروه دریافت کننده والپرات سدیم نشان دهنده اختلاف آماری معنی داری می باشد که نمایانگر بهبود قابل توجه عملکرد بیماران در پایان درمان ۶ هفته ای در بیماران این گروه است.

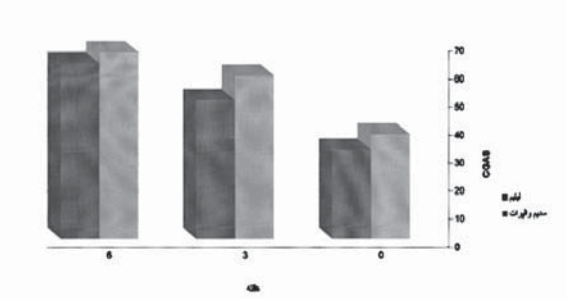
در مطالعه ما لیتیم کربنات در مدت ۶ هفته درمان توانسته شدت علائم بیماری را کاهش داده وفاز حاد بیماری را کنترل کند. از مقایسه میانگین های نمرات MRS1 ، MRS2 وMRS3 مربوط به بیماران دریافت کننده لیتیم کربنات می توان به اختلاف آماری معنی داری بین این نمرات پی برد. این یافته همسو با نتایج مطالعه گلر و همکاران می باشد که برای درمان فاز حاد بیماری در طی یک مطالعه دو سو بی خبر با استفاده از دارونما اثرات درمانی لیتیم را نشان دادند(۴).

همزمان با کم شدن علائم بیماری در بیماران دریافت کننده لیتیم کربنات سطح عملکرد کلی آنان نیز در جهت بهبود تغییر کرد. مقایسه میانگین نمرات CGAS1، CGAS2 و CGAS3 این بیماران که نشان دهنده تفاوت آماری معنی داری است تاکیدی بر این مدعاست. از مقایسه میانگین های نمرات MRS2 مربوط به دو گروه در می یابیم که تفاوت آماری معنی داری بین آنها وجود ندارد. بدین ترتیب می توان دریافت که بعد از گذشت ۳ هفته از درمان با داروهای فوق میزان تغییرات شدت علائم بیماری در دو گروه مشابه بوده است (جدول شماره ۱). مقایسه میانگین های نمرات MRS3 در دو گروه اختلاف آماری معنی داری نشان نداد. لذا می توان نتیجه گرفت که کاهش شدت علائم بیماری در پایان ۶ هفته درمان دربیماران دو گروه یکسان بوده است،که نشان دهنده تأثیر برابر داروهای لیتیم کربنات و والپرات سدیم در کاهش شدت علائم بیماری و فراهم کردن میزان یکسانی از بهبودی در دوگروه در پایان هفته ششم درمان می باشد (جدول شماره ۱و نمودارشماره۱).

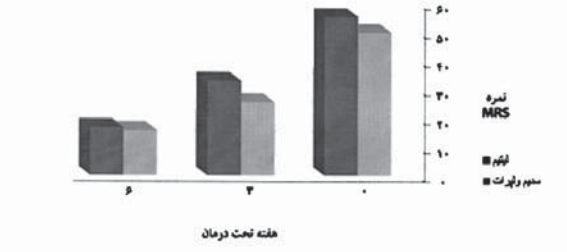
یافته‌های فوق همسو است با نتایج بدست آمده در مطالعات بودن و همکاران که در یک پژو هش دو سو بی خبر روی جمعیتی شامل بزرگسالان و نوجوانان انجام

www.SID.ir

شد و روبرت و همکاران (بعد از مطالعه حاضر) این دارو را برای درمان نگهدارنده با موفقیت مورد استفاده قرار دادند(۱۰،۶). نتایج حاصل از این مطالعه مشابه یافته های بیدرمن و همکاران در طی مروری بر کارهای انجام شده وپژوهش کوواچ و همکاران می باشد که اثرات درمانی والپرات سدیم ، لیتیم کربنات و کاربامازپین را در یک پژوهش باز برابر گزارش کرده اند(۱۱،۹). چنانچه در قسمت یافته ها گفته شد، مقایسه میانگین نمرات CGAS2 مربوط به دو گروه اختلاف آماری معنی داری نشان داده. بطوریکه میزان عملکرد بیماران دو گروه بعد از ۳ هفته درمان با یکدیگر برابر نبوده است بدین ترتیب که بیماران دریافت کننده والپرات سدیم میزان بیشتری از بهبودی در عملکرد را داشتند در حالیکه تفاوت آماری در مورد MRS2 در دو گروه معنی داری نبوده، یعنی میزان کاهش شدت علائم یکسان بوده است. از آنجا که این یافته در پایان هفته ششم تکرار نشد، یعنی تفاوت معنی دار آماری از مقایسه نمرات CGAS3 دو گروه بیماران بدست نیامد که در حقیقت نشان دهنده میزان برابری از بهبود عملکرد در دو گروه در پایان ۶ هفته درمان می باشد، شاید بتوان اینگونه فرض کرد که والپرات سدیم علاوه بر توانایی جهت بهبود علائم فاز حاد این اختلال، سطح عملکرد بیمار در مدت زمان کوتاه تری بهبود می یابد. برای ارزیابی این مسئله نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد. عوارض دارویی تجربه شده توسط بیماران خفیف و قابل تحمل بوده و به استثنای یک مورد که به علت عدم تحمل داروی کلرپرومازین منجر به خروج بیمار از مطالعه شد، هیچکدام از بیماران عوارض دارویی شدید که نیاز به قطع دارو و یا درمان اختصاصی را طلب کند نداشتند. استفاده از داروی کلرپرومازین به همراه دو داروی مورد مطالعه مهمترین محدودیت این پژوهش بوده است. از طرفی مطالعاتی با تعداد نمونه های بیشتر می تواند در جهت تعمیم نتایج کمک کند. زمان این مطالعه کوتاه بوده است ، بنابراین یافته ها تنها مربوط به فاز حاد بیماری می باشد و قابل تعمیم جهت مقایسه اثرات طولانی مدت این داروها بویژه برای درمان نگهدارنده نمی باشد. مطالعات بیشتری لازم است تا ابهامات موجود برطرف گردد.



نمودار شماره ۱ : نمودار تغییرات میزان عملکرد بیماران براساس ارزیابی با CGAS



نمودار شماره ۲ : نمودار تغییرات شدت علائم بیماری براساس ارزیابی با MRS

References

1. Melwin lewis. child adolescent psychiatry. Third edition. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS &WILKINS, 2003.

2. Wayne Hugo Green . child & adolescent clinical psychopharmacology. Thired edition. Philadelphia. LIPPINCOTT WILLIAM & WILKINS, 2001.

www.SID.ir

Archive of SID

3. Sadock B, Sadock V. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Eighth edition .philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2005.

4. Barbara Geller, Thomas B Cooper, Kaisun, Betsy Zimerman, Jeanne Frazier, Marlene Williams, and Janet Health. Double-blind and placebo controlled study of lithium for adolescent bipolar disorder with Secondry substance dependency. J Am Acad Child Adolec Psychiatry 1998; 37(2): 171-178.

5. Paptheodorou G, kutcher SP.Divalproex sodium treatment late adolescent and yong adult acut mania. Psycho L Bull. 1993; 29(2):213 -9

6. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabress JR,Janicak P G, PettyF, Dislaver SC, Davis JM, Rush A J, Small J G. Efficacy of divalproex vs lithium snd placebo in the treatment of mania. J Am Acad Child Adole Pychiatry 1994; 271(12):918-24.

7. West scott, Keck-Paul-E, McElroy-Susan-LU Strkowski,-Stephan-M. Open trial of valproate in the treatment of adolescent mania. J Child Adol Psychop 1994; (4):263-267

8. West Scott, Keck-Paul-E, McElroy-susan-L.Oral loading doses in the valproate treatment of adolescents with mixed bipolar disorder. J Child Adol Psychop 1995; 225-231.

9. Biderman J, Mick E, Bostic J.Q, Prince J. Daly J. Wilens TE, Spencer T, Garcia-Jaton J, Russell R, Wozniak J, Faraona SV.The naturalistc cours of pharmacological treatment of children with maniclike symptom. a systemic chart reviow. J Clin Psychiat 1998; 59(11) :628-637

10. DeltitoJ. A, Levitan J Hajal, F, Zambenedetti M. Naturalistic experience with the use of divalproex sodium on an in-patient unit for adolescent psychiatric patient. Act a Psychiat Scan 1998; 979 (3): 239-40

11. Kowatch RA .Suppest T, Carmody TJ, Bicci J P, Hume Jh, Kromelis M, E mslie G J, Weinberg W A, Rush AJ. Effect size of lithium, divalporax sodum and carbamazepine in children and adolescent with bipolar disorder. J. Am. Acad.child Adolesce. Psychiatry 2000; 39(6): 713-20

12. Robert L. Findling Nora K Macnomara, Eric A. Yongstrom, Robert stansbrey ,Barbara L Gracious Michael D.Reed, Joseph R Caabrese .Double- Blind 18-month trial of lithum versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. J Am Acad Child Adolec Psychiatry 2005; 44: No 5

13. Mania N, Pavuluri, Boris Birmaher, Michael W, N aylor. 13 Pediatric bipolar disorder: A Review of the past 10 years J Am Acad Child Adolesce Psychiatry 2005; 9: 846-871.

14. Kowatch Robert A.GEMINUS .2007; Available at :www.centersite.net oct 25, 2007.

www.SID.ir

15. konstantinos N fountoulakis, Eduard Vieta, Melina siamouli, Marc Valenti, Stamatia Magiria, Timucin Oral, David Fresno, Panteleimon Giannakopoulos , and Gorge S Kaprinis. Ann Gen Psychiatry 2007;6:27.

16.http://www.pubmedcentral.nih.gov/redirect 3.cqi Jerry M .Winer. Mina Dulcan. Textbook of child and adolescent psychiatry. Third Edition. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2004.

17. Pasha sharifi .hasan. osole ravan sanjy va ravan asmaee. fifth edition, Tehran: roshd publishing, 1998.315-316

18. Rutter Michael . Lionel herson . child adolescent psychiatry. Third Edition. London: Blackwell Science,1994.

19. Shafer D,Gould MS,Brasic J .A Children's global assessment scale (CGAS). Arch Gen Psychiat. 1983; 40: 1228-1231

20. Young, Biggs J,Zieglerv,et al .A rating scale for mania: reliablity. Br J Psychiat 1996; 133:429 – 435.

www.SID.ir