

## عوامل خطر ساز در عود اختلال خلقی دو قطبی یک و ارتباط آن با خصوصیات دموگرافیک

سید محمد علی قریشی زاده: گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
فاطمه رنجبر: گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: ranjbarf@tbzmed.ac.ir

محمد زکریا پزشکی: گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۱۰/۴، پذیرش: ۸۷/۳/۲۹

### چکیده

**زمینه و اهداف:** عود اختلال خلقی دو قطبی شایع و عودهای مکررمی تواند منجر به ناتوانی بیمار، تحمیل هزینه وافت کارآئی شود. عود بیماری در اکثر موارد با مصرف داروها قابل پیشگیری می باشد. قطع یا کاهش دوز دارو، برنامه خواب و بیداری نامنظم، استرسورها و عوامل دیگر نیز تاثیر گذار می باشند. مطالعه حاضر به منظور بررسی عوامل موثر در عود و ارتباط آن با خصوصیات دموگرافیک در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی یک انجام شده است.  
**روش بررسی:** ۱۴۰ بیمار (۸۶ مرد و ۵۴ زن) مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی یک مراجعه کننده به مرکز روانپزشکی که سابقه حداقل دو حمله یا بیشتر از بیماری را داشتند بطور تصادفی انتخاب شدند. تشخیص بر اساس ملاک‌های تشخیصی انجمن روانپزشکی آمریکا (DSM-IV TR) و مصاحبه ساختار یافته SCID-I انجام گرفت. سپس پرسشنامه های یانگ مانیا، افسردگی هامیلتون و محقق ساخته توسط بیماران و مراقبین درجه یک آنها تکمیل و نتایج بدست آمده توسط برنامه SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته ها:** ۷۲ نفر (۵۱/۳٪) از بیماران در فاز مانیک ، ۲۵ نفر (۱۷/۹٪) در فاز افسردگی و ۴۳ نفر (۳۰/۷٪) در فاز مختلط بیماری بودند. تابلوی بالینی ۵۲ نفر (۳۷/۱٪) با خصوصیات پسیکوتیک و ۸۸ نفر (۶۲/۹٪) بدون خصوصیات پسیکوتیک بود. اکثر بیماران شدت بیماری بالاتری داشتند و متوسط نمره مقیاس یانگ مانیا در کل بیماران ۵۶/۳۸ بود. عوامل مؤثر در عود شامل: قطع داروی تثبیت کننده خلق (۳۷/۸٪)، کاهش دوز دارو (۱۸/۵٪)، مصرف داروهای بی ثبات کننده خلق (TCA- نورولپتیک کلاسیک) (۵۶/۴٪)، سوء مصرف و وابستگی به مواد (۱۵/۷٪)، بی خوابی و داشتن برنامه خواب نامنظم (۴۱/۴٪)، نداشتن دانش و آگاهی کافی در اهمیت درمان نگهدارنده (۴۶٪) و حوادث زندگی (بد و یا خوب) (۷/۸٪) بودند. قطع دارو در زنان بیشتر از مردان و در افرادمطلقه یا بیوه بیش از متاهلین و مجرد ها بود. کاهش دوز دارو در بیماران متاهل بیشتر از مجردها بود. شدت افسردگی افراد با سن بالاتر بیشتر از سنین پایین بود و بین سن و نمره هامیلتون رابطه معنی دار وجود داشت. در سایر موارد ارتباط معنی دار وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** عود در اختلال دو قطبی شایع و مهمترین عوامل دخالت کننده شامل قطع و کاهش دوز دارو، تغییر برنامه خواب، استرسهای روانی اجتماعی و اطلاعات ناکافی در مورد بیماری بودند. شناخت این عوامل و آموزش بیماران و خانواده های آنها می تواند در پیشگیری از عود موثر باشد.

**کلید واژه ها:** اختلال خلقی دو قطبی، عود، داروهای تثبیت کننده خلق، پیشگیری

### مقدمه

حدود ۷۵ درصد است (۵-۱). این بیماری به حد کافی سبب ناتوانی، معلولیت و ناراحتی در بیمار و خانواده او می شود (۶). علائم شدید بیماری می تواند منجر به بستری شدن در بیماران شود و عودهای مکرر و عوارض اجتماعی بیماری از جمله ولخرجی،

اختلال خلقی دو قطبی یکی از بیماریهای اساسی روانپزشکی می باشد که با ناراحتی و ناتوانی های زیاد همراه است. این اختلال با عودهای مکرر همراه است و تا ۹۰ درصد بیماران عود را تجربه می کنند خطر عود در دو سال حدود ۶۰ درصد و در مدت ۵ سال

IV TR اختلال خلقی دو قطبی یک در یکی از ایزودهای مانیا، فرم مخلوط Mixed Mania و یا افسردگی، داشتن نمره ۱۴ به بالا در پرسشنامه یانگ مانیا (Young Mania Scale)، تمایل و رضایت بیمار و خانواده آنها برای شرکت در مطالعه و داشتن همکاری لازم و اخذ رضایت نامه کتبی از بیماران، داشتن همراه از بستگان درجه یک و یا مراقبین بیمار جهت کمک در اخذ اطلاعات بود. و ملاک‌های عدم ورود به مطالعه عبارت است از داشتن ملاک‌های تشخیصی اسکیزوفرنی و داشتن بیماری طبی همراه و مصرف داروهای طبی. در این مطالعه علاوه بر استفاده از پرونده پزشکی بیماران از ابزارهای پرسشنامه یانگ مانیا، پرسشنامه افسردگی هامیلتون و پرسشنامه محقق ساخته در مورد خصوصیات دموگرافیک بیماران، همکاری آنها با مصرف دارو، سابقه مصرف داروهای بی‌ثبات کننده خلق (کم کردن دوز دارو و یا قطع آنها) و برنامه خواب و بیداری که بصورت سؤالات باز پاسخ و بسته پاسخ طراحی شده بود استفاده شد. همچنین برای بررسی حوادث زندگی پرسشنامه حوادث زندگی استرس‌زای هولمز و راهه تکمیل شد. غیر از پرسشنامه حوادث زندگی هولمز و راهه که توسط خود بیماران تکمیل می‌شد بقیه پرسشنامه‌ها توسط روانپزشک تکمیل گردید. در مورد بیمارانی که در مرحله سایکوز بودند و یا به هر علت همکاری لازم را نداشتند اقدام به تکمیل پرسشنامه نمی‌شد و تکمیل به زمانی که شرایط همکاری خوب فراهم گردد موقوف گردید. همچنین در تکمیل پرسشنامه‌ها از همکاری همراهان بیمار (وابستگان درجه یک یا مراقبین بیمار) استفاده می‌شد. پس از پایان کار و ورود داده‌ها به کامپیوتر و استفاده از نرم‌افزار SPSS، داده‌ها با روش‌های آماری توصیفی و آزمون‌های Chi square و t test تجزیه و تحلیل شدند. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

از ۱۴۰ بیمار شرکت کنند ۸۶ (۶۱/۴٪) مرد و ۵۴ (۳۸/۶٪) زن بودند، ۴۸/۶٪ بیماران متاهل بودند. متوسط سن بیماران ۳۳/۸ با انحراف معیار ۱۱/۶ سال بود. ۴۲ درصد بیماران خانه دار، ۱۲ درصد شغل آزاد و ۲۳ درصد بیکار بودند. سابقه فامیلی در ۴۴ بیمار (۳۱/۴٪) مثبت بود. ۶۹ نفر (۴۹/۳٪) برای دومین ایزود بیماری مراجعه کرده بودند و بقیه برای دفعات بیشتر بود. در جدول ۱ تابلوی بالینی بیماران نشان داده شده است.

جدول ۱: تابلوی بالینی بیماران

نوع تابلوی بالینی	درصد و فراوانی
مانیا	۷۲ (۵۱/۴٪) نفر
افسردگی	۲۵ (۱۷/۹٪) نفر
مخلوط	۴۳ (۳۰/۷٪) نفر
با خصوصیات سایکوتیک	۵۲ (۳۷/۱٪) نفر
بدون خصوصیات سایکوتیک	۸۸ (۶۲/۹٪) نفر

رفتارهای بی‌محابای جنسی، رفتار تخریبی و تهییجی سبب آسیب‌های فراوان از جمله شخصیتی، روانی، خانوادگی، اقتصادی و شغلی می‌شود (۶). در سال ۱۹۹۰ این اختلال در رده ششم علت کلی ناتوانی‌های ناشی از بیماری‌ها بود (۵). بیش از ۶۰٪ این بیماران در تاریخچه خود سوء مصرف مواد دارند و ۵۰-۲۰٪ آنها اقدام به خودکشی می‌کنند و ۱۹-۱۵٪ آنها با خودکشی می‌میرند (۵ و ۶). خوشبختانه این اختلال با تدابیر درمانی مناسب از جمله داروهای تثبیت کننده خلق قابل پیشگیری می‌باشد (۷۸). برنامه‌های آموزشی بیمار و خانواده و روان درمانی‌های گروهی و فردی نیز در درمان و پیشگیری از عود این اختلال مفید گزارش شده اند (۷۸). مطالعات زیادی در مورد تعیین عوامل خطر عود انجام شده است. قطع داروی تثبیت کننده خلق یکی از عوامل اصلی و اساسی است (۳۸). متأسفانه داروهای تثبیت کننده، توان پیشگیری کامل را ندارند و عود علیرغم مصرف آنها نیز اتفاق می‌افتد (۳). غیر از عوامل مربوط به دارو، عوامل دیگر مثل نداشتن برنامه منظم خواب و بیداری و بی‌خوابی زیاد نیز معمولاً منجر به عود بیماری می‌گردد (۸). هیجانانگیز و حوادث بد زندگی نیز اثر مهمی در عود دارند (۴۸). همچنین وقایع مثبت از جمله حاملگی و زایمان، ازدواج و ارتقاء شغلی نیز گاه منجر به عود بیماری می‌شوند (۸-۱). مطالعات جدید نشان داده است که مصرف داروهای بی‌ثبات کننده خلق (Destabilizer) از جمله داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، ضد جنون کلاسیک، داروهای محرک روانی و داروهایی که مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند نقش مهمی در عود بیماری دارند (۱۰-۸). با توجه به شیوع بالای بیماری در کشورهای دیگر از جمله در کشور ما فراوانی بیماران بستری و هزینه و عوارض خانوادگی و اجتماعی ناشی از بیماری (۱۱ و ۵-۱) و پیشگیری از این بیماری از اولویت‌های بهداشتی درمانی تلقی می‌شود لذا مطالعه حاضر برای پاسخ به سوال اصلی این تحقیق که چه عواملی در عود بیماری اختلال دو قطبی دخالت دارند و سهم کدام یک بیشتر است، انجام گرفته است.

## مواد و روش‌ها

از ۱۶۰ نفر بیمار مراجعه کننده به مراکز روانپزشکی که بر اساس مصاحبه بالینی نیمه ساختار یافته SCID-I (نمونه پزشک)، تشخیص قطعی اختلال خلقی دو قطبی I را داشته و ملاک‌های ورود و عدم ورود به مطالعه را دارا بودند و به صورت تصادفی انتخاب گردیده بودند ۱۴۰ نفر مطالعه را تکمیل کردند. نمونه مورد مطالعه شامل ۸۶ مرد و ۵۴ زن بود. مطالعه از اول اسفند ماه ۱۳۸۴ تا آخر آذرماه ۸۵ هفته ای دو روز (یکشنبه و سه‌شنبه) اجرا گردید. حجم نمونه ۱۴۰ بیمار با توجه به فراوانی نسبی هر یک از عوامل خطر ساز در عود اختلال خلقی دو قطبی یک در مطالعات قبلی تعیین گردید. ملاک‌های ورود به مطالعه شامل سن ۶۵-۱۸ سال، دومین حمله بیماری یا بیشتر، داشتن ملاک‌های تشخیصی DSM-

بررسی ارتباط بین عوامل موثر در عود با خصوصیات دموگرافیک، بین سن، سطح تحصیلات و محل سکونت رابطه معنی داری بدست نیامد اما بین جنسیت و وضعیت تاهل رابطه معنی دار به شرح زیر وجود داشت که زنان بیشتر از مردان اقدام به قطع داروی خود کرده بودند ( $P=0/001$ ) و قطع دارو در افراد مطلقه نسبت به مجردین و متاهلین بیشتر بود ( $P=0/031$ ). همچنین متاهلین بیشتر از مجردین اقدام به کم کردن دوز دارو کرده بودند ( $P=0/05$ ).

## بحث

اگر چه اختلال خلقی دو قطبی یک بیماری قابل درمان محسوب می شود اما به علت عودهای مکرر و علائم باقیمانده بین حملات، عود زیاد اتفاق افتاده و تثبیت خلق این بیماران کار آسانی نیست و درمان نگهدارنده این اختلال امری مشکل می باشد (۱۱). عدم بصیرت و همکاری بیماران، مقاومت به درمان، سوء مصرف مواد، توام شدن زیاد با اختلالات دیگر و نوع تند چرخشی از جمله مشکلات درمان به حساب می آیند (۱۲ و ۴). ۵۸-۱۵ درصد بیماران قبل از بهبودی از فازمانیا وارد مرحله افسردگی می شوند و درمان غلط مرحله افسردگی، سبب تند چرخشی می گردد (۱۳). مصرف زیاد ضد افسردگی ها بخصوص از نوع سه حلقه ای و داروهای ضد جنون تیپیک، سبب عود حملات بیماری می گردد (۹ و ۱۰). همچنین مصرف محرک های روانی، کورتیکواستروئیدها و داروهای سوء مصرف شونده سبب عود می شود. برخی از داروهای قلبی عروقی مثل زرزپین، کلونیدین و دیژیتال سبب افسردگی می شوند (۱۱ و ۱۰).

مانیا شایع ترین تظاهر اختلال دو قطبی است. وجود علائم پسیکوتیک در حملات بیماری احتمال عود را بیشتر می کند (۱۴).

استرس های روانی اجتماعی سبب طولانی شدن ایسزود یا تسهیل وقوع آن می گردد و لذا روان درمانی در کنار دارو درمانی ضرورت دارد. بی نظمی و مشکلات خواب سبب عود شده و تثبیت مشکلات خواب از بروز بیماری پیشگیری می کند (۱۵، ۸).

در این مطالعه مهمترین و شایعترین علت عود قطع داروی تثبیت کننده خلق بود که حداقل یک ماه یا بیشتر از شروع عود اتفاق افتاده بود که علت عود در ۵۳ نفر (۳۷/۸۵٪) خود بیماران بوده و ۲۶ نفر از بیماران (۱۸/۵۷٪) دوز داروی تثبیت کننده خلق خود را کاهش داده بودند. این یافته با بسیاری از مطالعات دیگر همخوانی دارد زیرا عدم همکاری با درمان امری شایع می باشد (۱۵ و ۳).

مثلاً در مطالعه ای که توسط Claudia Schemata در سال ۱۹۹۹ بر روی ۷۶ بیمار خلقی انجام شد، ۵۳/۹٪ بیماران، درمان نگهدارنده را در اوایل درمان و ۴۳/۱٪ در ۶ ماه اول قطع کرده بودند (۱۶). در مطالعه ما مهمترین علت عود کاهش دوز دارو یا قطع آن، مقاومت در برابر مصرف دارو و اعتقادات غلط در مورد

اکثر بیماران از شدت بیماری بالاتری بر خور دار بودند بطوری که متوسط نمره مقیاس یانگ مانیا در کل بیماران ۵۶/۳۸ با (انحراف معیار ۱۷/۳۳) بود. در مورد تست افسردگی هامیلتون متوسط نمره ۵۲/۵ با انحراف معیار ۱۶/۸۹ بود.

شدت بیماری در اپیزودهای مختلف بین مرد و زن تفاوت معنی داری نداشت. عوامل موثر در عود بیماری در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: عوامل موثر در عود بیماری

عوامل مؤثر	درصد و فراوانی
قطع داروی تثبیت کننده خلق	۵۳ نفر (۳۷/۸۵٪)
کم کردن دوز دارو و بدون قطع کامل آن	۲۶ نفر (۱۸/۵۷٪)
مصرف داروهای بی ثبات کننده خلق شامل: (TCA-نورولپتیک های تیپیک)	۸ نفر (۵/۱۷٪)
سوء مصرف و وابستگی به مواد	۲۲ نفر (۱۵/۷۱٪)
برنامه خواب نامنظم (بی خوابی)	۵۸ نفر (۴۱/۴٪)
حوادث زندگی (مثبت یا منفی)	۱۱ نفر (۷/۸۵٪)
اطلاعات ضعیف بیماران و خانواده آنها در مورد بیماری (عدم اطلاع از طول درمان نگهدارنده)	۶۴ نفر (۴۶٪)

۷۰٪ بیماران نام بیماری خود را به درستی نمی دانستند. ۴۳٪ قادر به بیان علائم خود نبودند و ۶۱٪ در مورد علت بیماری خود چیزی نمی دانستند و ۴۶٪ طول درمان خود را نمی دانستند و ۲۹٪ عوارض ناشی از قطع دارو را نمی دانستند.

زنان بیشتر از مردان داروی تثبیت کننده خلقی خود را قطع کرده بودند  $P=0/001$  که این تفاوت معنی دار بود. در این مطالعه نشان داده شد که ۳۸ نفر (۵۰/۴٪) بیماران که اقدام به کاهش دوز دارو کردند متاهل بودند که تفاوت معنا داری با کاهش دوز دارو با افراد مجرد داشت  $P=0/031$ .

میزان استرس وارده در یک سال قبل از طریق پرسشنامه هولمز و راهه بررسی شد متوسط نمره استرس سالانه ۱۶۶/۸۷ با انحراف معیار ۵۹/۹۵ حداقل نمره ۱۹ حداکثر ۳۱۰ و محدوده ۲۹۱ بدست آمد. نمره استرس سالانه در زن و مرد بطور جداگانه تعیین شد در ۸۴ مرد متوسط نمره ۱۶۱/۴۲ با انحراف معیار ۵۶/۴۲ و در ۵۲ زن متوسط نمره ۱۷۵/۶۷ و انحراف معیار ۶۴/۸۵ تعیین گردید. همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است مهمترین عامل مؤثر در عود، مجموع قطع دارو یا کم کردن دوز داروی تثبیت کننده خلق می باشد که به ترتیب در ۵۳ و ۲۶ بیمار (۳۷/۸۵٪ و ۱۸/۵۷٪) یعنی ۵۶/۵٪ مسئول شناخته شد. در درجه دوم نداشتن برنامه خواب منظم و بی خوابی مکرر را می توان نام برد که در ۵۸ بیمار (۴۱/۵٪) آنها تعیین گردید. بقیه عوامل سهم کمتری در عود داشتند. اما اطلاعات ضعیف و ناقص بیماران در مورد بیماری اختلال خلقی دو قطبی I، علائم زودرس بیماری و اهمیت درمان نگهدارنده را نیز می توان بعنوان یک عامل مهم به حساب آورد. در

در مطالعه Azrin و همکاران نیز نشان داده شده که عدم پذیرش داروئی با عوامل دموگرافیک مثل سن، جنس، تحصیلات و شدت بیماری و سابقه بستری قبلی رابطه ندارد. چنین نتایجی با یافته‌های این مطالعه هماهنگی دارد (۲۰).

قطع دارو بدنال بهبودی یا بدتر شدن امر شایعی است و در این مطالعه مثل بسیاری از مطالعات خارجی در درجه اول اهمیت شناخته شد (۴،۷).

بیماری اختلال خلقی دو قطبی I ماهیتی عود کننده دارد و گاه علیرغم مصرف درست داروهای تثبیت کننده، عود اتفاق می‌افتد. چنانکه در این تحقیق فقط ۵۶/۵ درصد بیماران اقدام به قطع و کاهش دوز دارو داشتند و بقیه یعنی ۴۳/۵٪ علیرغم مصرف دارو دچار عود شده بودند این یافته نیز مشابه یافته‌های دیگر مطالعات حتی با درجه شدت کمتر می‌باشد مثلاً در مطالعه National Institute of Mental Health در بیماران تحت درمان با لیتیم نگهدارنده در مدت ۵ سال ۷۰٪ بیماران عود داشتند (۲۱-۲۰). در مجموع عوامل موثر در عود را می‌توان در سه گروه در نظر گرفت: بیماری‌هایی که به علل مختلف اقدام به قطع داروی تثبیت کننده خلق می‌کنند، بیماری‌هایی که به علل مختلف مقادیر ناقصی از داروهای تثبیت کننده خلق دریافت می‌نمایند (دوز پایین دارو) و بیماری‌هایی که مقادیر کافی از داروهای تثبیت کننده خلق دریافت می‌کنند اما بعثت عدم آگاهی و عدم کسب اطلاعات درست، روش‌های نادرست و غیر اصولی را به کار می‌گیرند که سبب عود بیماری می‌گردد. که مواردی از جمله مصرف داروهای نسخه شده و غیر نسخه شده، عدم مراعات برنامه خواب و بیداری و ناتوانی در مقابله با استرس‌های روانی اجتماعی می‌تواند مد نظر قرار گیرد.

بنابراین یافتن راه‌حل‌هایی برای مبارزه با مقاومت بیماران در مصرف دارو به مدت طولانی و قطع و یا کاستن دوز آن و نیز استفاده از برنامه‌های آموزشی به بیماران و خانواده آنها در پیشگیری از عود این بیماری بالقوه خطرناک مفید خواهد بود.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان مقاله از کلیه بیماران و خانواده‌های آنها که در این مطالعه همکاری صمیمانه داشته همچنین از تیم پژوهشی روانپزشکی و علوم رفتاری و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بخاطر تامین هزینه مالی این مطالعه نهایت تشکر و قدردانی را می‌نمایند.

مصرف دارو بود که هماهنگ با بسیاری از مطالعات دیگر در این زمینه است. در مطالعه حاضر از عوامل مربوط به قطع یا کاهش دوز دارو به عوامل مربوط به بیمار، دارو، پزشک و برنامه پیگیری و جامعه نگر می‌توان اشاره کرد.

برنامه‌های آموزش روانپزشکی امروزه، در درمان نگهدارنده اهمیت فوق‌العاده‌ای پیدا کرده اند (۱۷،۱۸) و عدم آگاهی بیماران از علائم زودرس عود، اهمیت داروهای تثبیت کننده و خطر قطع آنها یکی دیگر از علل عدم همکاری بیماران با برنامه‌های درمان محسوب می‌شود (۱۹). در این مطالعه ۴۶٪ بیماران و یا خانواده آنها از نبود یا کمبود برنامه‌های آموزشی شکایت داشته و لذا لازم است در برنامه‌های درمان اختلال خلقی دو قطبی I بطور روتین برنامه‌های آموزشی گنجانده شود همانگونه که بسیاری از مطالعات انجام آنرا توصیه کرده اند (۱۹-۱۸ و ۸). اهمیت برنامه منظم خواب در پیشگیری از عود برای اکثر بیماران مشخص نبود و ۵۸ نفر ۴۱/۴٪ آنها در هفته قبل از عود بعثت برخی مسائل روانی اجتماعی مثل شرکت در جشن عروسی، مسافرت یا مراقبت از بیمار جسمی در بیمارستان یا منزل، خواب منظمی نداشته و بدنال کم‌خوابی دچار عود بیماری شدند. این مساله بعنوان یک ریسک فاکتور عود در اکثر مطالعات گزارش شده است و در برنامه‌های آموزشی بیماران باید مد نظر قرار گیرد (۸،۱۹). مصرف بیش از حد ضد افسردگی‌ها مخصوصاً سه حلقه‌ای‌ها و نیز ضد جنون‌های کلاسیک سبب عود و گاه سبب تند چرخ می‌شود و لذا تجویز داروهای ضد افسردگی به تنهایی در دوره افسردگی اختلال خلقی دو قطبی I کتراندیکه می‌باشد (۹ و ۱۰). اداره نظارت بر خوراک و داروی آمریکا تنها تجویز الانزاین همراه با فلورگترین را برای درمان مرحله افسردگی اختلال خلقی دو قطبی I جایز دانسته است (۱۹). در این مطالعه در مورد ۸ نفر (۵/۷۱٪) از بیماران علت عود مصرف طولانی ضد افسردگی سه حلقه‌ای بود. در ۱۱ نفر (۷/۸۵٪) آنها نیز حوادث بد یا خوب در یک دوره قبل از عود بیماری گزارش گردید که شامل ازدواج و یا عروسی خود یا اعضای درجه یک خانواده، زایمان، مشاجره‌های زیاد درون خانوادگی، از دست دادن فرد عزیزی از خانواده و نگرانی‌ها مالی بود. در این مطالعه بین عوامل دموگرافیک و عوامل موثر در عود در برخی موارد ارتباط معنی‌داری یافت شد. این یافته با یافته‌های برخی مطالعات از جمله یک مطالعه امریکائی در سال ۱۹۹۸ که عدم همکاری با داروهای روانگردان را حدود ۶۰-۳۰ درصد گزارش کرده و اضافه نموده که این عدم همکاری با خصوصیات دموگرافیک افراد رابطه ندارد اما با عوامل خارجی و حمایت‌های اجتماعی و برنامه‌های آموزشی ارتباط دارندهماهنگ است (۱۶).

### References

1. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive text book of psychiatry*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; PP: 1559-1717.
2. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(1):53-59.

3. Revicki DA, Hanlon J, Martin S, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Lynch F, et al. Patient based utilities for bipolar disorder related health state. *Journal of affective disorders* 2005; **87**(2-3): 203-210.
4. Murray CJ, Lopez AD, Black R, Mathers CD, Shibuya K, Ezzati M, et al. *The global burden of disease*. Cambridge, Mass: Harvard university press, new York, WHO, 1996: PP: 1-4
5. Chad D, Morris, David J, miklowitz, Stephen R. Care satisfaction, hope, and life functioning among adults with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry* 2005; **46**(2): 98-104.
6. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic depressive illness. *Soc Psychiatry psychiatr Epidemiol* 1995; **30**(5): 213-219.
7. McDonald H, Garg A, Haynes R. Intervention to enhance patient adherence to medication prescription scientific review. *Acp J club* 2003; **139**(1):19.
8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patient with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; **159**suppl4:1-50.
9. Goldberg JF, Whiteside JE. The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: A preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**(9): 791-795.
10. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disorder* 2003; **5**(6): 407-420.
11. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J. Reevaluation the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorder. *J Affect Disorder* 2000; **59**suppl 1:5-30.
12. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders, a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004; **109**(5): 339-344.
13. Ernest F, Josef F, Goldberg. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disorder* 2004; **82**(1): 21-27.
14. Gonzalez A, Pinto J, Ballesteros A. Principal components of mania. *J Affect Disord* 2003; **76**(1-3): 95- 102.
15. Craighead WE, Miklowitz DJ. Psychosocial intervention for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**suppl13: 58-64.
16. Schumann C, Lenz G, Berghofer A, Müller-Oerlinghausen B. Non - adherence with long-term prophylaxis. *Psychiatry Res*1999; **89**(3): 247-257.
17. Perry A, Tarrier N, Morris R, McCarthy E, Limb k. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; **318**(7177): 149-153.
18. Colom F, Vieta E, Martinez A, Reinares M, Goikolea J, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psycho education in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**(4): 402-407.
19. Lam DH, Bright J, Jones s, Hayward P, Schuck N, Chisholm D, et al. Cognitive therapy for bipolar disorder, a pilot study of relapse prevention. *Cognit Ther Res* 2000; **24**(5): 503-520.
20. Nathan H, Teichner G. Evaluation of an instructional program for improving medication compliance for chronically mentally ill outpatient. *Behavior Research the therapy* 1998; **36**(9): 849-861.
21. Gray R, Wykes T. From compliance to concordance: A review of the literature on intervention to enhance with antipsychotic medication. *J of Psychiatry and Mental health Nursing* 2002; **9**(3): 277.