

## مقایسه اثر بخشی ترکیب لیتیوم با ریسپریدون یا هالوپریدول در درمان مانی حاد

دکتر سید محمدعلی قریشی زاده: استاد گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان رازی: نویسنده رابط  
E-mail: goreishm@tbzmed.ac.ir

دکتر جواد گل میرزایی: دستیار رشته روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر آرش محقق: دستیار رشته روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
مریم اکبری پستکان: کارشناس روانشناسی، بیمارستان رازی

دریافت: ۸۴/۶/۳۱، پذیرش: ۸۴/۱۱/۱۷

### چکیده

**زمینه و اهداف:** اختلال دو قطبی نوع ۱، بیماری شایع، عود کننده و مزمن شونده ای است که می تواند عملکرد شغلی و اجتماعی بیماران را مختل کند. مطالعات فراوانی برای یافتن روشهای درمانی مناسب برای این بیماری انجام شده است. برخی مطالعات حاکی از آن است که افزودن یک داروی ضد جنون آتیپیک (مانند ریسپریدون) به داروی تثبیت کننده خلق، ترکیبی کارآمد بوده و نسبت به داروهای تیپیک (مانند هالوپریدول) عوارض جانبی کمتری به همراه دارد. این مطالعه تاثیر لیتیوم کربنات به تنهایی و ترکیب لیتیوم با هالوپریدول یا ریسپریدون را در درمان مانی حاد مقایسه کرده است.

**روش بررسی:** این پژوهش، یک مطالعه کار آزمائی بالینی دو سر کور است که تاثیر ترکیب داروی لیتیوم با ریسپریدون و لیتیوم با هالوپریدول و لیتیوم تنها را در ۱۵۰ بیمار مبتلا به مانیای حاد که در بیمارستان روانپزشکی رازی تبریز بستری بودند مقایسه کرده است. این بیماران بطور تصادفی به سه گروه تقسیم و براساس مقیاس YMRS و (Global Assessment of Functioning, GAF) و ملاک های DSM-IV-TR طی ۱۴ روز درمان (در شروع درمان و در پایان هفته دوم) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته ها:** نتایج نشان می دهد که قبل از شروع درمان تفاوت معنی داری بین نمرات پرسشنامه ها از نظر شدت بیماری وجود نداشت اما بعد از مداخله، تاثیر درمانی این سه ترکیب دارویی متفاوت بود، و ترکیب ریسپریدون با لیتیوم اثر بخشی بیشتری داشت. این میزان تفاوت در پاسخ درمانی در مقیاس YMRS و GAF به ترتیب  $p < 0.001$  و  $p = 0.002$  معنی دار بود.

**نتیجه گیری:** ترکیب لیتیوم با ریسپریدون در مقایسه با لیتیوم به تنهایی ویا ترکیب لیتیوم با هالوپریدول موجب تسریع درمان، افزایش تحمل درمان از طرف بیماران و کاهش عوارض جانبی شده، درمان سالمتری می باشد.

**کلیدواژه ها:** مانی حاد، لیتیوم، ریسپریدون، هالوپریدول

### مقدمه

مانیا نوعی اختلال خلقی است که با خلق بالا یا تحریک پذیر به همراه حالت انبساط خاطر، پرش افکار، افزایش احترام به نفس و افکار بزرگ منشانه تعریف می شود (۱). صرف نظر از وجود یا عدم وجود افسردگی، که حالت خلقی برعکس مانیا است بیماری که یک دوره مانیا تجربه کرده است را مبتلا به اختلال « دو قطبی نوع ۱ » یا « BMD-I » می نامند. این اختلال با شیوعی در حدود ۱٪ جمعیت در طول عمر و میانگین سن شروع ۳۰ سالگی، اختلالی شایع در عرصه روانپزشکی به حساب آمده، شیوع آن در مطالعات جدید تر بالاتر از رقم فوق گزارش شده است. این بیماری افت بارزی در کارکرد شغلی و اجتماعی مبتلایان به وجود

می آورد (۲). درمان این بیماری عمدتاً با داروهای تثبیت کننده خلق و در راس آنها داروی لیتیوم کربنات صورت می گیرد ولی به علت تاخیر ۱۵-۴ روزه ای که معمولاً در شروع اثر این داروها وجود دارد و نیز به علت وجود پرخاشگری و بیقراری و گاهی وجود علائم جنون در این بیماران اغلب از داروهای ضد جنون (شامل داروهای ضد جنون قدیمی یا « تیپیک » و داروهای نسل جدید یا « آتیپیک ») نیز توأم با تثبیت کننده های خلق استفاده می شود (۳-۴). با این وجود مطالعات دوسو کور معدودی ترکیب یک داروی تثبیت کننده خلق با یک ضد جنون نسل جدید را مورد ارزیابی قرار داده اند. در برخی از این مطالعات برتری ریسپریدون

بر دارو نما در ترکیب با داروی تثبیت کننده خلق ثابت شده است (۵). ریسپریدون به عنوان یک داروی ضد جنون نسل جدید در حوزه درمان اختلال دوقطبی مطرح بوده، نتایج خوبی را برای بیماران، خانواده‌ها و روانپزشکان به همراه داشته است. اداره غذا و داروی امریکا (FDA) ریسپریدون را دارویی کاربردی برای درمان ترکیبی با لیتیم در درمان کوتاه مدت مانی حاد و نیز اختلال دوقطبی I نوع مختلط معرفی کرده است (۶). برخی مطالعات بیانگر آنند که بیماران مانیک، هنگامی که داروی ریسپریدون را به طور ترکیبی با یکی از تثبیت کننده های خلقی مانند لیتیم یا والپروئیت مصرف می نمایند، سریعتر بهبود می یابند و درجه بهبودی آنان بالاتر است (۳). در مقابل داروهای ضد جنون قدیمی تر مانند هالوپریدول که سابق بر این در درمان مانیای حاد بطور فراوان استفاده می شد، با عوارض جانبی بیشتری همراهند (۱ و ۲ و ۷). به طور کلی نکته قابل ملاحظه در مصرف ریسپریدون با لیتیم بهتر تحمل کردن دارو توسط بیمار و همچنین میزان بروز پایین اختلال خارج هرمی (اختلال حرکتی که به طور رایج در مصرف هالوپریدول به وقوع می پیوندد) می باشد و برهم خوردن ثبات خلق با آن کمتر محتمل است (۳ و ۸). کاربرد ریسپریدون در ترکیب دارویی درمان بلند مدت فاز مانی اختلال دوقطبی هم مفید گزارش شده است. این دارو با مشخصه های شیمیایی، فارماکودینامیک، فارماکوکینتیک و متابولیسم مناسب، دارویی امیدبخش در درمان اختلال دوقطبی محسوب می شود (۶ و ۹). مطالعات نشان داده اند که ۷۰٪ بیماران به درمان ترکیبی تثبیت کننده خلق همراه ریسپریدون، ۴۹٪ بیماران به درمان تثبیت کننده خلق به تنهایی و ۶۴٪ بیماران به درمان ترکیبی تثبیت کننده خلق با هالوپریدول پاسخ داده اند (۲ و ۳). بهترین نتیجه درمانی برای درمان اختلال مانی حاد با درمان ترکیبی تثبیت کننده خلق با ریسپریدون بدست می آید (۳). با توجه به این موضوع و نیز به علت آنکه مطالعات در این زمینه و در کشور ما و با داروهای ساخت کشورمان کمتر انجام شده و یافته ها در این زمینه کامل و گویا نیستند و نیز با توجه به شیوع بالای بیماری و فراوانی بیماران مانیک این مطالعه انجام شد تا مشخص کند اثرات روش های ذکر شده با داروهای ساخت ایران و در بیماران میهنمان چگونه است تا روش های موثرتری برای درمان این بیماران مورد استفاده قرار گیرد.

## مواد و روش ها

پژوهش حاضر یک مطالعه کار آزمائی بالینی دوسرکور است. تعداد ۱۵۰ بیمار مبتلا به فاز مانیای حاد اختلال دوقطبی از بین جمعیت بیماران مانیک بستری شده در بخشهای مختلف بیمارستان رازی (مرد و زن) انتخاب و در سه گروه ۵۰ نفری لیتیم (گروه ۱)، لیتیم با هالوپریدول (گروه ۲) و لیتیم با ریسپریدون (گروه ۳) به طور تصادفی قرار گرفتند. نحوه قرار گرفتن بیماران در گروه ها بدین ترتیب بود که بیمار اول در گروه ۱، بیمار دوم در گروه ۲ و بیمار ویزیت شده سوم در گروه ۳ جای می گرفت و به

همین منوال ادامه می یافت. معیارهای ورود به مطالعه ابتدا به بیماری خلقی دو قطبی یک در فاز مانیک یا مختلط بر اساس ملاک های تشخیصی DSM-IV-TR<sup>۱</sup> و معیارهای خروج از طرح شامل ابتلاء به بیماری طبی، سوء مصرف مواد، توام بودن با بیماری روانی دیگر یا وجود اختلال اسکیزوافکتیو بود. همه بیماران در دو زمان مختلف یعنی پیش از درمان و روز چهاردهم بعد از شروع درمان بوسیله مقیاس های YMRS<sup>۲</sup> و GAF<sup>۳</sup> مورد ارزیابی قرار گرفتند و ارزشیابی پاسخ به درمان از تغییرات نمرات این دو پرسشنامه انجام گرفت. ارزشیابی عوارض دارویی با استفاده از معاینات بالینی و استفاده از مقیاس حرکت غیر ارادی ناهنجار توسط فرد دیگر شرکت کننده در مطالعه انجام شد (مقیاس AIMS). تشخیص اپیزود مانیای حاد با استفاده از مصاحبه بالینی نیمه ساختار یافته بر اساس ملاک های DSM-IV-TR توسط رزیدنت روانپزشکی انجام شد، خصوصیات جمعیت شناختی بیماران نیز ثبت شد. ارزیابی های بعدی توسط روانشناس بالینی صورت پذیرفته، روانشناس از نوع گروه‌ها و داروهای دریافتی آنها بی اطلاع بوده است.

تاثیر درمان با استفاده از مقیاس YMRS سنجیده شد که روشی پر استفاده و معتبر در روانپزشکی است و برای اندازه گیری درجه و شدت نشانه های مانیا مانند تحریک پذیری، رفتار مخرب و پرخاشگرانه، خلق بالا، بیش فعالی، اختلال در زبان و تفکر و سایر نشانه ها در طیف میزان صفر (فقدان مانی) تا ۶۰ (بالاترین نمره) بکار می رود و در بسیاری از مطالعات خارجی و داخلی از آن استفاده شده است. تاثیر اولیه در این مطالعه کاهش ۵۰ درصدی یا بیشتر از سطح پایه YMRS در نظر گرفته شد. در ارزیابی دیگر نمره های سطح عملکرد فردی در مقیاس GAF در دو مرحله قبل از درمان و روز چهاردهم درمان برای هر سه گروه مقایسه شد. همچنین شدت مانی با توجه به معیارهای DSM-IV-TR نیز در دو مرحله قبل از درمان و بعد از درمان توسط رزیدنت روانپزشکی و روانشناس بالینی در این سه گروه با هم مقایسه شد. در این مطالعه از قرص ریسپریدون ۲ میلی ساخت کارخانه باختر بیو شیمی و هالوپریدول ۵ میلی ساخت کارخانه الحاوی که هر دو از نظر ظاهر تقریباً شبیه هم هستند استفاده شد.

حداقل دوز میزان مصرف لیتیم ۹۰۰ و حداکثر آن ۱۲۰۰ میلی گرم بود. در گروه دوم (لیتیم با هالوپریدول) حداقل میزان مصرف هالوپریدول ۵ و حداکثر ۳۰ میلی گرم بود. در گروه سوم (لیتیم با ریسپریدون) میزان دوز مصرف ریسپریدون حد اقل ۲ و حداکثر ۱۰ میلی گرم بود. برای بیخوابی و بیقراری همه بیماران از قرص کلونازپام ۱ تا ۳ میلی گرم بصورت P R N استفاده شد. تحلیل های آماری در دو بخش تجزیه و تحلیل توصیفی و استنباطی با محاسبه شاخص های گرایش مرکزی و پراکندگی متغیرهای پیوسته با مقیاس فاصله ای و محاسبه آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) برای مقایسه تفاوت ها در این سه گروه انجام گردید.

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders IV Text Revision
2. Global Assessment of Functioning
3. Young Mania Rating scale

**یافته‌ها**

در این مطالعه ۱۳۰ نفر مرد (۸۶/۷٪) و ۲۰ نفر زن (۱۳/۳٪) با متوسط سن برابر ۳۴/۸ سال شرکت داشتند. ۴۹ نفر (۳۲/۶۶٪) مجرد، ۹۷ نفر (۶۴/۶۶٪) نفر متأهل، ۱ نفر بیوه (۰/۶٪)، ۳ نفر (۲٪) مطلقه بودند. از نظر وضعیت شغلی ۴۹ نفر (۳۲/۶۶٪) بیکار، ۳۴ نفر (۲۲/۶۶٪) شغل آزاد، ۲۹ نفر (۱۹/۳۳٪) کارگر، ۱۴ نفر (۹٪) کارمند، ۶ نفر (۲/۶۶٪) دانشجو و ۲۰ نفر (۱۳/۱۳٪) خانه دار بودند. از نظر وضعیت تحصیلی ۱۷ نفر (۱۱/۳۳٪) بیسواد، ۴۷ نفر (۳۱/۳۳٪) با سواد ابتدائی، ۴۰ نفر (۲۶/۶۶٪) با سواد راهنمایی، ۸ نفر (۵/۳۳٪) با سواد دبیرستانی، ۳۰ نفر (۲۰٪) دیپلمه، ۳ نفر (۲٪) فوق دیپلم، ۳ نفر (۲٪) لیسانس و ۲ نفر (۱/۳۳٪) فوق لیسانس بودند. از نظر عوارض دارویی در کل نمونه‌ها ۶۷ درصد عوارض دارویی نشان دادند در گروه اول (لیتیوم) ۴ نفر (۸٪ بیماران) عوارض دارویی به صورت لرزش خفیف داشتند. در گروه دوم (لیتیوم با هالوپریدول)، عوارض نامطلوب دارویی در ۴ نفر (۸٪ بیماران) به صورت آکاتیژیا و پارکینسونیسم دارویی دیده شد. در گروه سوم (لیتیوم با ریسپریدون) فقط ۲ نفر از ۵۰ نفر (۴٪ بیماران) دچار عوارض دارویی به صورت آکاتیژیا شدند. از پروپرانولول (ایندرال) برای درمان لرزش و آکاتیژیا و از داروهای ضد پارکینسون نظیر بای پریدن (آکینتون) برای درمان پارکینسونیسم دارویی استفاده شد.

اطلاعات حاصل از تجزیه و تحلیل نمره علائم پرسشنامه YMRS برای مانیا در این سه گروه نشان می‌دهد که ۱۰۰٪ نمونه‌ها

کاهش نمره در مرحله پایانی (روز ۱۴) داشتند. در گروه اول (لیتیوم) میانگین نمره علائم پرسشنامه YMRS قبل از درمان ۱۴/۷۴ ± ۵۷/۲۶ و در پایان روز چهاردهم ۱۳/۱ ± ۲۱/۰۶ بود. در گروه دوم (لیتیوم با هالوپریدول) این میانگین ۱۱/۳۹ ± ۵۸/۸۲ قبل از درمان و ۱۱/۰۷ ± ۲۲/۲۰ روز چهاردهم محاسبه شد و سرانجام در گروه سوم (لیتیوم با ریسپریدون) قبل از درمان میانگین ۱۲/۵ ± ۵۵/۳۶ و میانگین ۵/۳۸ ± ۱۳/۲۶ در روز پایانی بدست آمد. نمره شدت مانیا در هر سه گروه قبل از در مان شبیه هم بوده و اختلاف معنی داری با هم نداشتند یعنی از نظر شدت بیماری شبیه هم بودند. با تجزیه و تحلیل واریانس یکطرفه (One-ANOVA way) تفاوت معنی داری بین این اعداد وجود نداشت (P=۰/۳۸۶). در همین محاسبه در روز پایانی (روز ۱۴)  $p < ۰/۰۰۱$  بود یعنی تفاوت معنی داری در میانگین نمره YMRS روز چهاردهم وجود داشت. با استناد از آزمون Tukey HSD و همچنین بررسی صوری میانگین و انحراف معیار گروه سوم نسبت به گروه اول و دوم (میانگین ۱۳/۲۶ و انحراف معیار ۵/۳۸ روز پایانی)، می‌توان چنین استنباط کرد که روش ترکیب لیتیوم با ریسپریدون اثر بخشی کاملاً معناداری را در مقایسه با دو گروه دیگر در کاهش نمره کل YMRS نشان می‌دهد (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه شاخص های آماری مربوط به نمره YMRS در سه گروه مورد مطالعه

p	گروه سوم (لیتیوم با ریسپریدون)		گروه دوم (لیتیوم با هالوپریدول)		گروه اول (لیتیوم به تنهایی)		قبل از درمان	بعد از درمان
	متوسط نمره	انحراف معیار	متوسط نمره	انحراف معیار	متوسط نمره	انحراف معیار		
۰/۳۸۶	۵۵/۳۶	۱۱/۰۷۰۷۶	۱۱/۳۹۰۴۵	۱۱/۳۹۰۴۵	۵۸/۸۲	۱۴/۸۳۶۸۹	۵۷/۲۶	۲۱/۰۶
۰/۰۰۰	۱۳/۲۶	۵/۳۸۲۵۵	۱۲/۱۰۶۶۷	۱۲/۱۰۶۶۷	۲۲/۲۰	۱۳/۱۰۶۶۲	۲۱/۰۶	۲۱/۰۶

جدول ۲: مقایسه شاخص های آماری مربوط به نمره GAF در سه گروه مورد مطالعه

p	گروه سوم (لیتیوم با ریسپریدون)		گروه دوم (لیتیوم با هالوپریدول)		گروه اول (لیتیوم به تنهایی)		قبل از درمان	بعد از درمان
	متوسط نمره	انحراف معیار	متوسط نمره	انحراف معیار	متوسط نمره	انحراف معیار		
۰/۱۴۴	۲۷/۷	۴/۶۴۶۷۰	۴/۷۸۵۱۸	۴/۷۸۵۱۸	۲۸/۹	۵/۰۳۴۵۷	۳۰/۹	۳۰/۹
۰/۰۰۲	۴۶/۱	۷/۱۱۷۱۰	۶۲/۰۷۳۰	۶۲/۰۷۳۰	۴۲/۳	۵/۱۹۴۱۹	۴۲/۱	۴۲/۱

جدول ۳: مقایسه شدت مانیا بر حسب معیارهای DSM-IV-TR قبل و بعد از درمان

p	گروه سوم (لیتیوم با ریسپریدون)			گروه دوم (لیتیوم با هالوپریدول)			گروه اول (لیتیوم به تنهایی)			قبل از درمان	بعد از درمان
	شدید	متوسط	خفیف	شدید	متوسط	خفیف	شدید	متوسط	خفیف		
۰/۳۷۴	۴۸ نفر	۲ نفر	۰	۴۷ نفر	۳ نفر	۰	۴۶ نفر	۴ نفر	۰	۰	درصد (کل بیماران)
	۳۲٪	۱/۳٪	۰٪	۳۱/۳٪	۲٪	۰٪	۳۰/۷٪	۲/۷٪	۰٪	۰٪	
۰/۰۰۰	۱۰ نفر	۳۹ نفر	۲۶ نفر	۳ نفر	۱۱ نفر	۳۶ نفر	۱۰ نفر	۲۲ نفر	۱۷ نفر	۱۷ نفر	بعد از درمان
	۰/۷٪	۲۶٪	۲۶٪	۲٪	۷/۳٪	۲۴٪	۰/۷٪	۲۱/۳٪	۱۱/۳٪	۱۱/۳٪	درصد (کل بیماران)

حاضر میانگین و انحراف معیار گروه سوم (لیتیوم با ریسپریدون) نیز نسبت به دو گروه دیگر (لیتیوم و لیتیوم با هالوپریدول) تفاوت معنی داری را از لحاظ آماری نشان داد. این موضوع با نتیجه مطالعات قبلی هماهنگ است. این یافته بدین معناست که ترکیب لیتیوم بعلاوه ریسپریدون در کاهش شدت علائم مانیا موثرتر از لیتیوم یا لیتیوم با هالوپریدول می باشد. در مطالعه ما ارزیابی شدت مانیا از نظر معیارهای DSM-IV-TR نیز یافته فوق را تایید کرد. بطوری که بعد از درمان در این گروه ۳۹ بیمار علائم خفیف، ۱۰ بیمار علائم متوسط و تنها یک نفر علائم شدید داشته اند در حالی که در گروه لیتیوم و لیتیوم با هالوپریدول، تعداد بیماران مبتلا به علائم خفیف، متوسط و شدید به ترتیب ۳۲، ۱۷ و ۱۱، ۳۶ و ۳ نفر بوده اند ( $p < 0.001$ ).

در سه گروه مورد مطالعه مقایسه ارزیابی کلی عملکرد بیماران (GAF) قبل و بعد از درمان نیز تفاوت های معنی داری را نشان داد. قبل از شروع درمان میزان GAF در بین گروه ها تفاوت معنی داری را نشان نمی داد یعنی میزان افت کارکرد بیماران در این سه گروه تقریباً یکسان بود اما بعد از ۱۴ روز درمان GAF بیماران که ترکیب ریسپریدون با لیتیوم را دریافت کرده بودند بطور معنی داری بالاتر از دو گروه دیگر بود. مطالعه سگال و همکاران نیز در یوهانسبورگ تاثیر درمان با ریسپریدون در افزایش GAF بیماران مانیک را تایید کرده است (۱۰).

در مورد عوارض جانبی داروها نیز در گروه لیتیوم با ریسپریدون غیر از لرزش در ۲ نفر از بیماران عارضه جانبی دیگری دیده نشد. جالب توجه است که این عارضه در ۴ بیمار گروه لیتیوم و ۳ نفر از گروه هالوپریدول بعلاوه لیتیوم دیده شد. در گروه آخر یک نفر نیز مبتلا به پارکینسونیسم و عوارض خارج هرمی هالوپریدول شده بود. کمتر بودن میزان عوارض جانبی داروهای ضد جنون نسل جدید، قبلاً اثبات شده و در مطالعات مختلف روانپزشکی هم آمده است (۲ و ۱). میلر و یاتام هم در مطالعه ای داروهای ضد جنون نسل جدید (مانند ریسپریدون) را درمانی بسیار موثر و کم عارضه برای بیماران یافته اند (۴). لازم به ذکر است که در این تحقیق استفاده از مصاحبه نیمه ساختار یافته به جای ساختار یافته و استاندارد نشدن مقیاس YMRS بعنوان محدودیتهای مطالعه در نظر گرفته شده اند.

### نتیجه گیری

از مجموع نتایج این مطالعه و مطالعات قبلی در کل می توان نتیجه گرفت که ترکیب لیتیوم بعلاوه ریسپریدون در تثبیت خلق و فرونشاندن شدت علائم بیماران مانیک، درمانی موثرتر و کم عارضه تر از درمان با لیتیوم به تنهایی و لیتیوم بعلاوه هالوپریدول است و از آنجا که این دارو در کشور ما هم تولید شده، به قیمتی تقریباً مناسب در دسترس است می توان آن را جانشین درمان های سنتی این بیماری کرد.

با تحلیل آماری (One-way ANOVA) مقیاس GAF در دو مرحله قبل از درمان و پس از درمان در سه گروه مقایسه شد. در گروه اول میانگین  $5/030 \pm 30/9$  قبل از درمان، میانگین و انحراف معیار  $2/1$  و  $5/19$  بعد از درمان بود. در گروه دوم میانگین و انحراف معیار قبل از درمان  $2/89$  و  $4/79$  و میانگین و انحراف معیار بعد از درمان  $2/3$  و  $6/2$  و در گروه سوم میانگین و انحراف معیار قبل از درمان  $27/7$  و  $4/6$  و پس از درمان به ترتیب  $27/1$  و  $7/12$  محاسبه گردید. آزمون تحلیل واریانس (One-way ANOVA) قبل از درمان  $P = 0/002$  و پس از درمان  $P = 0/002$  نشان دهنده عدم تفاوت بین میانگین های مقیاس GAF قبل از درمان و تفاوت معنی دار بین میانگین های سه گروه پس از درمان بود. یافته های آماری حاصل از آزمون Tukey HSD بیانگر وجود تفاوت معنی دار مقیاس GAF گروه سوم در مقایسه با دو گروه اول و دوم است. به سخن دیگر میزان افزایش نمره GAF گروه سوم (ترکیب لیتیوم - ریسپریدون) در مقایسه با گروه لیتیوم و گروه لیتیوم - هالوپریدول تفاوت معنادار نشان می دهد که نشان دهنده اثر بخشی بالاتر ترکیب لیتیوم - ریسپریدون در افزایش سطح عملکرد کلی بیمار مانی حاد در مطالعه است (جدول شماره ۳).

قبل از درمان، شدت مانی با توجه به معیارهای DSM-IV-TR براساس طیف خفیف، متوسط و شدید به ترتیب  $94/9$ ،  $6/6$ ، متوسط و  $0/0$  خفیف را نشان داد. به عبارت دیگر در این مرحله هیچکدام از بیماران علائم خفیف نداشته اند. بعد از درمان  $61/3$ ، بیماران از علائم خفیف،  $35/3$ ، آنها از علائم متوسط و  $3/3$ ، از علائم شدید رنج می بردند. به سخن دیگر در مرحله بعد از درمان تنها  $3/3$ ، موارد یعنی ۵ مورد از ۱۵۰ مورد درجه شدت مانی تغییر نکرده است. از بین اینها یک نفر متعلق به گروه اول (لیتیوم) سه نفر متعلق به گروه دوم (لیتیوم با هالوپریدول) و یک نفر متعلق به گروه سوم (لیتیوم با ریسپریدون) بود (جدول ۳). مقایسه آماری بین گروهها کاهش معناداری را در شدت بیماری گروه سوم (لیتیوم با ریسپریدون) بر اساس ملاکهای DSM-IV-TR نشان داد ( $p < 0.001$ ).

### بحث

در مطالعه حاضر، مشخص شد بیماران که ترکیب ریسپریدون با لیتیوم دریافت کرده بودند، نسبت به دو گروه دیگر (لیتیوم و لیتیوم با هالوپریدول) کاهش بیشتری در مقیاس YMRS نشان داده اند و این تفاوت به لحاظ آماری معنی دار بود ( $p < 0.001$ ). در مطالعاتی که قبلاً انجام شده، تغییر در میزان نمره کلی مقیاس YMRS که به طور قوی درجه مانی بیماران را مورد سنجش قرار می دهد مقایسه شده بود. گروهی که ریسپریدون را در ترکیب داروئی دریافت کرده بودند به طور معنی دار بهبود بالاتری را در نشانه های مانی در طول مطالعه ( $P = 0/0009$ ) نسبت به دو گروه دیگر یعنی گروهی که هالوپریدول، تثبیت کننده خلقی یا دارونما دریافت کرده بودند، نشان داده بودند (۳). در تحقیق

## References

1. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. 9<sup>th</sup> ed. Baltimore; williams & wilkins, 2003; PP: 534 – 590.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. 7<sup>th</sup> ed. Baltimore; williams & wilkins, 2000; PP: 1284 – 1440.
3. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CI. Combination of mood stabilizer with risperidone and haloperidol for treatment of acute mania: A double blind, placebo controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002; **159**(7): 1146-1154.
4. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 2001 Dec; **62**(12): 975-80.
5. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilizers plus risperidone in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; **182**:141-7.
6. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Fuller MA, Aulakh L, Keaton DB. Risperidone for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2005; **5**(2): 177-187.
7. Gelenberg AJ, Hopkins HS. Antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; **57**(9): 49-52.
8. Tohen M, Zarate CA Jr, Centorrino F, Hegarty JI, Froeschl M, Zara SB. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 1996 Jun; **57**(6): 249-53.
9. Yatham LN, Binder A, Riccardelli CB, Leblanc RB, Connolly JC, Kusumarker MA, et al. Risperidone in acute and continuation treatment of mania. *International Clinical Psychopharmacology* 2003; **18**(4): 227-235.
10. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998; **21**(3): 176-180.