

## مقایسه اثر درمانی ریسپردون و آریپرازول در ترکیب با والپروات سدیم در بیماران مانیای حاد یا مختلط

بهمن دیه جی<sup>۱</sup>، علی ناظری آستانه<sup>۲\*</sup>، امید رضایی<sup>۳</sup>، اکبر بیگلریان<sup>۴</sup>، نصیر امانت<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات سایکوز، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> دانشیار، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات سایکوز، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> اپیدمیولوژیست، گروه آمار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
<sup>۵</sup> دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات سلامت در حوادث و بلاها، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
\* نویسنده مسئول: علی ناظری آستانه، دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. ایمیل: a.nazeri@rcsb.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۳/۰۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۴/۱۵

### چکیده

**مقدمه:** با افزایش تعداد عوامل درمانی مؤثر، مانیا همچنان یک مشکل چالش برانگیز برای سیستم‌های بهداشتی درمانی باقی مانده است. این مطالعه مقایسه اثر درمانی ریسپردون و آریپرازول در ترکیب با والپروات سدیم در بیماران دو قطبی مانیای حاد یا با دوره مختلط بستری شده در بیمارستان روانپزشکی رازی تهران می‌باشد.

**روش کار:** این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور در دو گروه ۲۰ نفره (۱۸-۶۵ سال) بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک در دوره مانیا یا مختلط، انجام شد. بیماران به طور تصادفی، در دو گروه دریافت کننده آریپرازول و ریسپردون در ترکیب با والپروات سدیم قرار گرفتند و پاسخ درمانی با مقیاس یانگ و میزان افزایش وزن در هفته ۳ و ۶ ارزیابی شد داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کای-دو، تی زوجی و تحلیل کوواریانس و اندازه گیری مکرر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** شرکت کنندگان از نظر مشخصات دموگرافیک تفاوت معناداری نداشتند ارزیابی پاسخ درمانی بعد از هفته‌های ۳ و ۶ (کاهش ۵۰ درصدی در مقیاس یانگ) در هر دو گروه اختلاف معنی داری بین دو ترکیب درمانی را نشان نداد ترکیب والپروات سدیم و ریسپردون افزایش وزن بیشتری را در پایان هفته ۶ نسبت به ترکیب والپروات و آریپرازول نشان داد ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه ترکیب‌های دارویی ذکر شده در اختلال دو قطبی نوع یک با دوره مانیا یا مختلط مؤثر و دارای اثر درمانی مشابهی بود و به طوری که هر دو درمان مؤثر و قابل استفاده است. لیکن با توجه به افزایش وزن کمتر ترکیب والپروات و آریپرازول در بیماران مستعد افزایش وزن، به این ترکیب به عنوان درمانی مناسب، کم ضررتر و موثرتر توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** اختلال دوقطبی، آریپرازول، ریسپردون، درمان ترکیبی، والپروات

تمامی حقوق نشر برای انجمن علمی پرستاری ایران محفوظ است.

### مقدمه

هستند (۳) و بدون درمان طولانی مدت مناسب، اختلال دو قطبی با میزان بالایی از مرگ و میر همراه است (۴) اگرچه درمان مؤثر دوره‌های خلقی حاد در اختلالات دوقطبی مهم است، پیشگیری و به تأخیر انداختن پیامدهای دوره‌های خلقی، از اهداف درمانی می‌باشد (۴، ۵) که سبب بهره مندی بیمار از کیفیت زندگی و عملکرد مطلوب می‌شود (۴). با افزایش تعداد عوامل درمانی مؤثر، مانیا همچنان یک مشکل چالش برانگیز برای سیستم‌های بهداشتی درمانی باقی مانده است (۶) در امریکا طول زمان بستری برای مانیای حاد کمتر از ۵ روز است اما بیشتر بیماران برای زمان بیشتری علامت دار می‌مانند حتی تحت

اختلال دوقطبی نوع II، نیازمند تجربه حداقل یک دوره افسردگی اساسی و حداقل یک دوره هیپومانیا در طول عمر می‌باشد که از یک وضعیت خفیف اختلال دو قطبی نوع I طولانی‌تر نبوده و عمدتاً بیشتر زمان این بیماران در وضعیت افسردگی می‌گذرد؛ بی ثباتی خلق افراد مبتلا به اختلال دوقطبی نوع II بطور معمول با نقص جدی در فعالیت‌ها و عملکرد اجتماعی همراه است (۱) وضعیت‌های مختلط شایع بوده و تظاهرات شدید اختلال دوقطبی می‌باشد که با افزایش خطر خودکشی، سایکوز، اختلال همراه با مصرف مواد و سرسختی در درمان مرتبط هستند (۲). اختلالات روانپزشکی با افزایش میزان مرگ و میر همراه

بیماران بر پایه ملاک‌های تشخیصی متن تجدید نظر شده چهارمین ویراست راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی (DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition- Text Revision) توسط روانپزشک، واجد تشخیص اختلال دوقطبی بودند و پس از کسب رضایت کتبی از بیماران برای شرکت در پژوهش، ضمن توضیح روش و هدف اجراء و همچنین با ذکر اینکه در هر زمان از پژوهش که مایل باشند با وجود بستری بودن می‌توانند بیمار خود را از مطالعه خارج سازند، با در نظر گرفتن معیارهای ورود، وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: سن ۶۵-۱۸ سال، دارا بودن تشخیص اختلال دو قطبی نوع یک با دوره مانیا یا مختلط و نمره مقیاس مانیا یانگ (YMRS: Yang Mania Rating Scale) بیشتر یا مساوی ۱۷، عدم تشخیص‌های اسکیزوفرنیا، روان آشفتگی، بی‌اشتهایی عصبی، پرخوری عصبی، اوتیسم، سوء مصرف مواد (حداقل سه ماه قبل)، عقب ماندگی ذهنی، عدم سابقه بستری در بیمارستان روانپزشکی در سه ماه گذشته، عدم وجود سابقه تشنج، عدم دریافت داروهای ضد مانیا از دو هفته پیش از مطالعه و یا در حین مطالعه و عدم دریافت شوک درمانی از ۶ ماه قبل. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: عدم تمایل برای مشارکت در ادامه پژوهش، عوارض شدید دارویی، مصرف داروها و مواد روان گردان در زمان اجرای پژوهش در ابتدای مطالعه برای همه بیماران معاینه فیزیکی و نورولوژیکی، نوار قلب، ارزیابی‌های آزمایشگاهی انجام شد و تمام این ارزیابی‌ها در پایان دوره درمان مجدداً به عمل آمد. بر اساس مطالعات انجام شده و طبق فرمول کوهن با در نظر گیری ضریب اطمینان ۹۵ درصدی و توان آزمون ۸۰ درصدی و نیز میزان بهبودی معادل ۳/۵ واحد و واریانس معادل با ۱۴/۲ واحد در نمره یانگ حجم نمونه‌ای برابر با ۲۰ نفر در هر گروه برآورد شد (۱۸) بیماران، به طور تصادفی، به دو گروه مصرف کننده آریپیپرازول و ریسپریدون در ترکیب با والپروات تقسیم شدند و پژوهشگر، از گروه‌بندی بیماران بی‌اطلاع بود. در یک گروه، بیماران جهت درمان مانیای حاد یا مختلط ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم والپروات سدیم به همراه ۳۰ میلیگرم آریپیپرازول روزانه و در گروه دیگر ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم والپروات سدیم به همراه ۶ میلیگرم ریسپریدون دریافت کردند. دوز داروها بر اساس مقالات معتبر مرور شده در بخش بررسی متون و همچنین کتاب منبع دستیاران روانپزشکی انتخاب شده است (۱۹-۲۱) بیماران به صورت هفتگی، به وسیله دستیار روانپزشکی ویزیت شدند و در بدو مراجعه و سپس در هفته‌ها ۳ و ۶، پاسخ به درمان با ابزار YMRS بررسی شدند. در هر ویزیت بیماران در مصاحبه از نظر تحمل دارویی، و علائم عوارض دارویی بررسی شدند. در صورت بروز عوارض دارویی در هر مرحله مخصوصاً مرحله افزایش دوز با برخورد علمی از بیمار حمایت شد.

در زمان انجام مطالعه (بعد از رساندن به دوز حداکثر روز)، جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از YMRS انجام شد (۲۲) ابزار سنجش مانیا یانگ (YMRS) شامل ۱۱ آیتم است که در چهار سطح نمره گذاری می‌شود، این یازده مورد شامل: خلق افزایش یافته، فعالیت حرکتی و انرژی یافته، وضعیت تمایل جنسی، خواب، تحریک پذیری، میزان و مقدار تکلم، اختلال زبان و تفکر، محتوای فکر، رفتار مخرب و پرخاشگرانه، ظاهر و بینش می‌باشد. و معیار سطح بندی شدت در هر

شرایطی از درمان ویژه، طول میانه اپیزودهای مانیک حدود ۱۰ هفته است (۶). شیوع مادام‌العمر اختلال دو قطبی نوع یک به ۲/۴ درصد می‌رسد و متوسط بروز سالانه آن ۱/۱ باشد (۷). شیوع اختلالات خلقی در ایران ۴/۲۹٪ و اختلال دوقطبی ۰/۹۶٪ می‌باشد (۸) حدود ۴۰٪ بیماران که به درمان اولیه پاسخ داده‌اند در طی یک سال عود کرده‌اند (۴). دوره‌های اولیه مانیا، عودهای بعدی به سمت مانیک یا دوره‌های مختلط را پیش بینی می‌کند، و هر دوره اضافی، خطری برای عود می‌باشد (۴). طبق بررسی‌ها و ارزیابی مطالعات، هزینه مستقیم سالانه اختلال دوقطبی نوع یک، در اروپا و آمریکا ما بین ۵ تا ۹۰ درصد درآمد سالانه یک خانوار را شامل می‌شود که این موضوع در ایران با در نظر گرفتن متوسط درآمد سالانه خانوار ایرانی در سال ۹۱ حدود ده درصد درآمد خانوار را شامل می‌شود (۹) یافته‌های مطالعات اخیر با تصویری روشن از انگ بدنامی نشان می‌دهد که این بیماری چگونه می‌تواند به عنوان مسئله‌ای جدی در بیماران اختلال دو قطبی مطرح باشد و آنها را از زندگی عادی محروم سازد (۱۰).

با توجه به شیوع، سیر بیماری، تحمیل هزینه و انگ بدنامی ناشی از اختلال دو قطبی، درمان مناسب و پیشگیری از عود ضروری به نظر می‌رسد (۱۱). در حال حاضر خط اول درمانی در بیماران مانیا آنتی سایکوتیک‌های آتیبیک می‌باشد که از وسیعترین داروهای کاربردی در درمان اختلالات خلقی به شمار می‌آیند (۴) که شامل یک داروی تثبیت کننده خلق (لیتیوم، سدیم والپروات و کاربامازپین) همراه آنتی سایکوتیک‌های آتیبیک است. مطالعات نشان می‌دهد که این برخورد بالینی، سبب آغاز سریع‌تر اثر درمانی و فروکش بیشتر و پاسخ درمانی بیشتر (۶۰ تا ۸۰ درصد) در مقایسه با تثبیت کننده خلق به تنهایی (۵۰ درصد) یا آنتی سایکوتیک به تنهایی (۵۰ درصد) می‌شود (۱۱) قبلاً مؤثر بودن تثبیت کننده‌های خلق با الانزاپین، ریسپریدون و کوتیپین نشان داده است (۱۲-۱۴). همچنین درمان با آریپیپرازول در بیماران مانیا با گروه کنترل پلاسبو (۶)، و ریسپریدون با والپروات سدیم و پلاسبو در بیماران ۳-۷ سال با اختلال دوقطبی نوع یک انجام شده است (۱۵) با توجه به استفاده فراوان و معمول ریسپریدون در بیمارستان‌های روانپزشکی در ایران و با در نظر گرفتن مستندات مربوط به پروفایل عوارض دارویی آریپیپرازول که مشکلات متابولیک و هورمونی کمتری ایجاد می‌کند (۱۶، ۱۷) و از آنجا که هیچ کارآزمایی بالینی جهت مقایسه آنتی سایکوتیک‌های آریپیپرازول و ریسپریدون در ترکیب با والپروات وجود ندارد این مطالعه با هدف مقایسه اثر درمانی ترکیب والپروات با ریسپریدون و والپروات با آریپیپرازول در تهیه راهنمای بالینی در درمان در بیماران اختلال دو قطبی با دوره مانیا انجام شده است.

## روش کار

پژوهش حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی می‌باشد. و در طول ۶ هفته در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک که در دوره مانیا یا مختلط بوده و در بخش‌های فعال بیمارستان روانپزشکی رازی تهران در سال ۱۳۹۴ بستری بودند انجام شد. این تحقیق در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره IRCT201510222166N2 ثبت شده و از کمیته اخلاق مرکز تحقیقات دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی مجوز اجرا گرفته است.

گیری مکرر می‌باشد. آنالیز با کمک نرم افزار SPSS و پیرایش ۲۰ انجام شد.

### یافته‌ها

از ۴۰ مشارکت کننده مرد که وارد مطالعه شدند نهایتاً ۳۶ بیمار مراحل کامل کارآزمایی را به پایان رساندند (۹ مرد و ۹ زن در هر گروه درمانی قرار گرفتند). در گروه آریپیپرازول و والپروات یک مورد (یک زن) به علت تغییر تشخیصی (به اسکیزوافکتیو) و مورد دیگر به علت عدم همکاری (یک مرد) در پیگیری هفته ۶، از مطالعه خارج شدند. در گروه ریسپریدون و والپروات دو مورد از بیماران به علت عوارض خارج هرمی نتوانستند کارآزمایی را به پایان برسانند (یک زن و یک مرد). بیماران در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۵ سال بودند در هر گروه درمانی و همچنین در کل بیماران در دو رده سنی تقسیم شدند که ۲۴ نفر (۶۶ درصد) کمتر یا مساوی ۴۰ سال داشتند و ۱۲ نفر (۳۶ درصد) نیز بالای ۴۰ سال بودند. و از نظر جنسیت هر دو گروه توزیع برابری داشتند. اکثر بیماران در هر دو گروه مجرد بوده‌اند و تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه از نظر وضعیت تأهل مشاهده نشد.

یک از موارد از صفر تا چهار و در بعضی موارد از صفر تا ۸ درجه بندی شده‌اند (۲۳). در این مطالعه از معیار چهارسطحی برای شدت آیتم‌ها استفاده شد. دامنه تغییرات سطح هر آیتم بین ۰/۴۱ تا ۰/۸۵ می‌باشد این آزمون، توانایی افتراق اختلال دوقطبی را از اختلال بیش فعالی نقص توجه داشته و تا حدی نسبت به درمان با داروهای تثبیت کننده خلق حساس است (۲۴) این ابزار بر پایه گزارش بیمار در مورد وضعیت ۴۸ ساعت گذشته نمره‌دهی می‌شود و اطلاعات تکمیلی بر پایه مشاهدات حین مصاحبه توسط دستیار روانپزشکی، به دست می‌آید. بهبودی به صورت کاهش ۵۰٪ در نمره بدست آمده از مقیاس YMRS در مقایسه با نمره اولیه تعریف می‌شود (۶). روایی و پایایی ابزار یانگ در ایران، به وسیله آقای دکتر برکتین، اثبات شده است. مطابق پژوهش برکتین، این مقیاس حساسیت ۹۸/۴٪ و ویژگی ۹۸/۴٪ دارد و بر این اساس، مقیاس یانگ ابزاری معتبر با روایی ۸۴٪، حساسیت و ویژگی قابل قبول بوده و قابلیت کاربرد در کارهای بالینی و پژوهشی دارد (۲۵). توصیف داده‌ها شامل گزارش جدول توزیع فراوانی، میانگین و انحراف معیار، و تحلیل داده‌ها شامل آزمون کای-دو، تی زوجی، تحلیل کوواریانس و اندازه

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های جمعیت شناختی، و میانگین و انحراف معیار در دو گروه ترکیب درمانی - قبل از مداخله

متغیر	آریپیپرازول+والپروات (درصد) تعداد	ریسپریدون+والپروات (درصد) تعداد	سطح معناداری
سن			۰/۴۸۰*
≤۴۰ سن (سال)	۱۳ (۷۲/۲)	۱۱ (۶۱/۱)	
>۴۰ سن (سال)	۵ (۲۷/۸)	۷ (۳۸/۸)	
سن (سال)	۳۷/۸۳ ± ۷/۷۲	۴۰/۳۸ ± ۸۳/۲۵	#/۰/۹۱۹
جنسیت			۰/۵۹
مرد	۹ (۲۵)	۹ (۲۵)	
زن	۹ (۲۵)	۹ (۲۵)	
وضعیت تأهل			۰/۳۲۵*
مجرد	۷ (۳۸/۸)	۹ (۵۰)	
متأهل	۴ (۲۲/۴)	۶ (۳۳/۴)	
متارکه	۷ (۳۸/۸)	۳ (۱۶/۶)	
وضعیت اشتغال			۰/۶۳۶*
شاغل	۲ (۱۱/۱)	۴ (۲۲/۲)	
بیکار	۱۳ (۷۲/۲)	۱۲ (۶۶/۷)	
شماره بستری			۰/۱۵۷*
بستری اول	۸ (۴۴/۵)	۴ (۲۲/۲)	
بستری چندم	۱۰ (۵۵/۵)	۱۴ (۷۷/۸)	
وزن (کیلوگرم)	۶۶/۳ ± ۱۱/۶۷	۷۲/۷ ± ۱۸/۷۹	#/۰/۲۲۹
YMRS	۳۴/۷ ± ۴/۱۰	۳۶/۹ ± ۳/۷۴	#/۰/۳۷۷
والپروات (میلیگرم)	۹۹۴/۴۴ ± ۱۷۸/۷۵	۱۰۷۳/۳۳ ± ۲۶۵/۷۰	#/۰/۳۰۲

\*: بر اساس آزمون کای-اسکور

#: بر اساس آزمون تی-مستقل

¥: میانگین و انحراف معیار

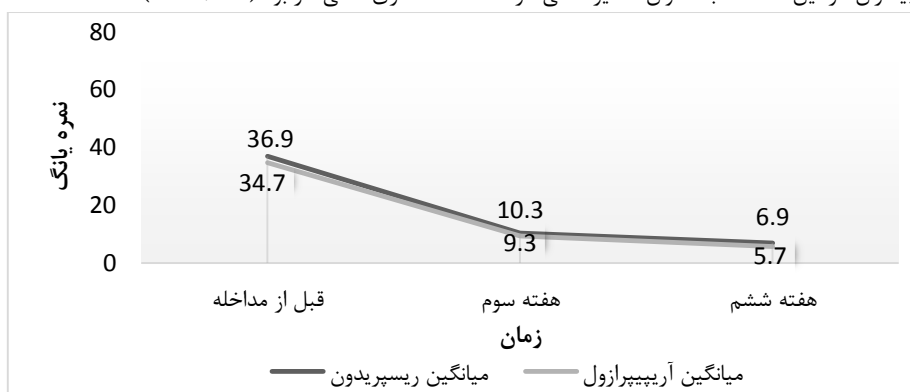
نظر آماری تفاوتی باهم نداشتند. ( $P < ۰/۰۵$ ) در هر دو گروه تعداد و درصد مجردها، متارکه و بیکار بیشتر است. میانگین و انحراف معیار

نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد که فراوانی بیماران از نظر وضعیت تأهل، داشتن شغل، نوبت بستری و محدوده سنی در هر دو گروه مطالعه از

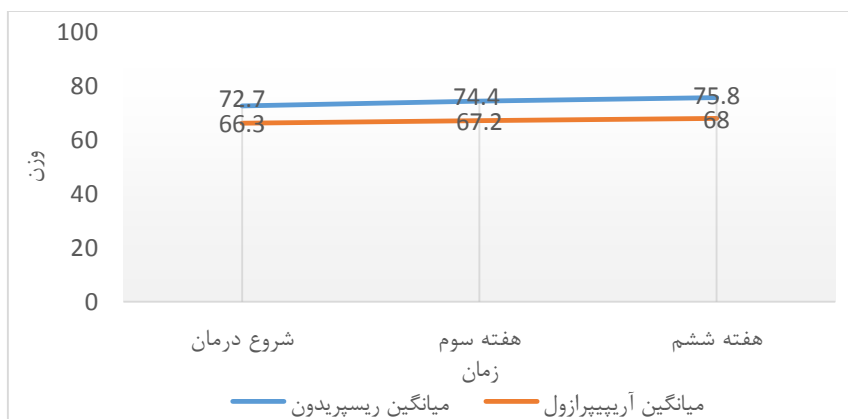
## دیه جی و همکاران

ارزیابی دو گروه ترکیب درمانی مورد استفاده قرار گرفت. و پاسخ درمانی به صورت کاهش ۵۰ درصدی در نمره یانگ محاسبه شد. در هر دو گروه در هفته‌های ۳ و ۶، ۱۰۰ درصد بیماران پاسخ درمانی را نشان دادند. در تحلیل واریانس با آزمون تکرار مشاهدات که در آن روند کاهشی نمره یانگ در هفته ۳ و ۶ با متوسط قبل از مداخله، به صورت نقطه به نقطه انجام شد اگرچه روند کاهش در گروه آریپیپرازول بیشتر از گروه ریسپریدون بود ولی از نظر آماری بین دو گروه تفاوت معنی داری دیده نشد ( $P = ۰/۰۹۱$ ) (تصویر ۱).

تصویر ۲ نشان می‌دهد که میزان افزایش وزن در گروه‌ها به عنوان متغیر ثانویه در ابتدای درمان و در هفته‌های ۳ و ۶ اندازه گیری شد. در این نمودار افزایش وزن در هفته‌های ۳ و ۶ در مقایسه با قبل از مداخله با استفاده از تحلیل واریانس با آزمون تکرار مشاهدات نشان داده شده است. بر این اساس روند افزایش وزن در گروه آریپیپرازول با والپروات کمتر از گروه ریسپریدون با والپروات می‌باشد. که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ).



تصویر ۱: مقایسه روند کاهشی نمره یانگ بیماران در گروه‌های درمانی آریپیپرازول و ریسپریدون در زمان‌های مورد بررسی



تصویر ۲: مقایسه روند افزایش وزن بیماران در گروه‌های درمانی آریپیپرازول و ریسپریدون در زمان‌های مورد بررسی

## بحث

استفاده از ترکیب درمانی تثبیت کننده خلق و آنتی سایکوتیک برای بیماران دو قطبی بسیار شایع‌تر از تثبیت کننده خلق یا آنتی سایکوتیک به تنهایی است. اما جهت تهیه راهنمای بالینی و تعیین اولویت ترکیب‌ها به کارآزمایی‌های بیشتری از این دست نیاز است (۲۱). پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثر بخشی ترکیب والپروات با ریسپریدون و والپروات با آریپیپرازول انجام شد و در آن از مقیاس یانگ برای پاسخ دهی در

استفاده از ترکیب درمانی تثبیت کننده خلق و آنتی سایکوتیک برای بیماران دو قطبی بسیار شایع‌تر از تثبیت کننده خلق یا آنتی سایکوتیک به تنهایی است. اما جهت تهیه راهنمای بالینی و تعیین اولویت ترکیب‌ها به کارآزمایی‌های بیشتری از این دست نیاز است (۲۱). پژوهش حاضر با هدف مقایسه اثر بخشی ترکیب والپروات با ریسپریدون و والپروات با آریپیپرازول انجام شد و در آن از مقیاس یانگ برای پاسخ دهی در

نبوده‌اند. دوز آریپیپرازول نیز، می‌تواند در این تفاوت مؤثر باشد و در نهایت اینکه نوع تغذیه بیماران در بیمارستان‌های ایران (راز) از نظر فرهنگی و مقدار کالری متفاوت از مطالعات مشابه می‌باشد.

هیچ مطالعه کارآزمایی مشابه و سر به سر با دو ترکیب درمانی مطالعه حاضر در جستجوهای مقالات مرتبط یافت نشد. به نظر می‌رسد پژوهش حاضر اولین کارآزمایی است که در مقایسه این دو ترکیب درمانی انجام شده است. هر چند مقایسه منوتراپی بین آریپیپرازول و ریسپریدون بدون والپروات مطالعه شده است که آخرین آن توسط رضایات و همکاران در ایران انجام شده و در آن آریپیپرازول کاملاً برتر و موثرتر از ریسپریدون بوده است (۲۷) با توجه به اینکه در پژوهش حاضر هر دو گروه ترکیب درمانی از نظر پاسخ درمانی تأثیر برابری را نشان دادند. توجه به پروفایل عوارض دارویی در گروه‌ها جهت مناسب‌تر دانستن استفاده از آن ترکیب ارزشمند است مستندات نشان می‌دهند که بین آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک، آریپیپرازول کمترین خواب آلودگی و کمترین تأثیر متابولیک را دارد (۱۱) همچنین آریپیپرازول نه تنها پرولاکتین را افزایش نمی‌دهد بلکه حتی در درمان و کاهش پرولاکتین مؤثر است (۲۹) و در این مطالعه مشخص شد که آریپیپرازول کمتر افزایش وزن را می‌دهد. همه این تفاوتها بین آریپیپرازول و ریسپریدون می‌تواند به فارموکوکینتیک این دو دارو مربوط شود جایی که آریپیپرازول تنها آنتی‌سایکوتیک با خاصیت آگونست نسی به رسپتورهای 5HT<sub>1A</sub> و D<sub>2</sub> می‌باشد در صورتیکه ریسپریدون نسبت به این دو رسپتور میل ترکیبی زیاد با خاصیت آنتاگونیستی دارد (۳۰). از محدودیت‌های این پژوهش استفاده از دوزهای ثابت به جای دوز انعطاف پذیر همچنین استفاده از پروپرانولول و بنزودیازپین‌ها در کنترل عوارض که می‌تواند مؤثر در درمان مانیا و متغیر یانگ باشد، است.

### نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که هر دو ترکیب والپروات با آریپیپرازول والپروات با ریسپریدون در اختلال دو قطبی نوع یک با دوره مانیا یا مختلط مؤثر می‌باشد و تفاوتی در اثر بخشی آنها وجود ندارد ولی با توجه به پروفایل عوارض دارویی بهتر آریپیپرازول مخصوصاً افزایش کمتر وزن، پیشنهاد می‌شود که ترکیب والپروات با آریپیپرازول در بیماران با وزن زیاد به عنوان انتخاب مناسب، مؤثر و کم ضرر به نفع بیماران در نظر گرفته شود.

### سپاسگزارى

این مقاله بر گرفته از پایان نامه مقطع دستیاری روانپزشکی می‌باشد، لذا از تمامی همکاران پرسنل درمانی جهت همراهی و کمک خالصانه کمال تشکر را داریم.

### تضاد منافع

در این مقاله هیچ گونه تضاد منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

در سال ۲۰۰۲ و یاتام در سال ۲۰۰۳ اثر بخشی ریسپریدون با والپروات را ثابت کردند (۱۳، ۲۶) و در ادامه چنگا و همکارانشان ترکیب والپروات و کویتاپین را مؤثر دانستند (۱۲) در مطالعه ویتا در سال ۲۰۰۸ به یک گروه شرکت کننده در مطالعه آریپیپرازول با لیتیم یا والپروات و به گروه دیگر لیتیم یا والپروات با دارو نما داده شد، تمام مشارکت کنندگان به درمان معمول با تثبیت کننده‌های تنها، پاسخ کمتر از ۲۵ درصد نشان داده و مقیاس یانگ آنها همچنان بیشتر از ۱۶ بود. متوسط کاهش مقیاس یانگ در پایان ۶ هفته نسبت به متوسط قبل از مداخله ۱۳/۳- و متوسط افزایش وزن در ۶ هفته ۵۵۰ گرم بوده است (۱۷) مطالعه حاضر از نظر زمان مطالعه با مطالعه ویتا مطابقت دارد. دوز آریپیپرازول در مطالعه حاضر ۳۰ میلی گرم ثابت بوده و دوز والپروات ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم لحاظ شد. متوسط کاهش مقیاس یانگ در پایان ۶ هفته ۲۹- و متوسط افزایش وزن در همین مدت ۱۷۰۰ گرم بوده است. تفاوت متوسط کاهش یانگ می‌تواند مربوط به این باشد که در مطالعه ویتا ابتدا بیماران در معرض داروی تثبیت کننده به تنهایی بوده‌اند که منجر به کاهش اولیه در مقیاس یانگ شده است (کاهشی در حدود ۲۵ - ۱ درصد). همچنین تفاوت در متوسط افزایش وزن می‌تواند مربوط به نوع تثبیت کننده همراه باشد که در مطالعه ویتا همگی والپروات سدیم نبوده‌اند. دوز آریپیپرازول نیز، می‌تواند در این تفاوت مؤثر باشد و در نهایت اینکه نوع تغذیه بیماران در بیمارستان‌های ایران (بیمارستان رازی) از نظر فرهنگی و مقدار کالری متفاوت از نمونه‌های ویتا در اروپا می‌باشد.

در مطالعه ساکس و همکاران در سال ۲۰۰۲ اثر بخشی ریسپریدون یا هالوپریدول را در ترکیب با والپروات سدیم یا لیتیم کربنات بررسی و مقایسه کردند. ترکیب ریسپریدون در طول سه هفته مطالعه مؤثر بوده و این ترکیب درمانی در ارتقا مقیاس مانیا یانگ بهبودی را نشان داد (۱۳) در مقایسه، پژوهش حاضر بطور کلی از نظر اثر بخشی و پاسخ دهی با این مطالعه مطابقت دارد در این مطالعه متوسط دوز ریسپریدون ۶ میلی گرم، متوسط مقیاس یانگ قبل از مداخله ۳۶/۹ و متوسط کاهش یانگ در پایان ۳ هفته ۲۶/۶ می‌باشد. در توجیه علت تفاوت در متوسط قبل از مداخله و در پایان ۳ هفته چند دلیل زیر را می‌توان مطرح کرد. اول: در مطالعه ساکس و همکارانشان بیمارانی که در درمان تنها با تثبیت کننده، شکست خورده بودند وارد مطالعه شده‌اند که قبل از ورود به مطالعه مقداری کاهش اولیه در مقیاس یانگ را تجربه کرده‌اند، دوم: تفاوت تثبیت کننده‌ها (لیتیم یا والپروات) می‌تواند دلیل دیگر تفاوت باشد و سوم اینکه می‌تواند نشانه پاسخ دهی بهتر جمعیت ایرانی به ریسپریدون باشد (۲۷) مطالعه، پای سی یو و همکارانشان در سال ۲۰۰۹ تحمل پذیری و مطمئن بودن آریپیپرازول را بررسی کرد و نشان داد که دریافت کنندگان آریپیپرازول کمترین افزایش وزن را نسبت به سایر آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک دارد (۲۸). در مطالعه حاضر نیز میزان افزایش وزن در گروه ترکیب آریپیپرازول با والپروات در پایان ۶ هفته از نظر آماری کمتر از گروه ریسپریدون با والپروات بود (P < ۰/۰۱). از اینرو تفاوت در متوسط افزایش وزن می‌تواند مربوط به نوع تثبیت کننده همراه باشد که در سایر مطالعات همگی والپروات

## References

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). USA: American Psychiatric Pub; 2013.
2. Singh V, Bowden CL, Mintz J. Relative effectiveness of adjunctive risperidone on manic and depressive symptoms in mixed mania. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(2):91-5. [DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835c7590](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835c7590) [PMID: 23238761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238761/)
3. Amanat N, Behnam B, Ghorbani R, Imani A, Khankeh HR. P01-120 - Comparing the prevalence of anxiety and depression between two wards of internal medicine and A & E (2005-2006). *European Psychiatry*. 2010;25, Supplement 1:328. [DOI: https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)70325-4](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)70325-4)
4. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):626-37. [PMID: 16669728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16669728/)
5. Bowden CL, Lecrubier Y, Bauer M, Goodwin G, Greil W, Sachs G, et al. Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000;59 Suppl 1:S57-S67. [PMID: 11121827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121827/)
6. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2006;20(4):536-46. [DOI: 10.1177/0269881106059693](https://doi.org/10.1177/0269881106059693) [PMID: 16401666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401666/)
7. M GV, M H, K A. Assessment of Demographic data referred to psychiatric emergency. Booklet of Fourth Congres of Cultural and Social Psychiathry 2015. p. 86.
8. Mohammadi MR, Davidian H, Noorbala AA, Malekafzali H, Naghavi HR, Pouremamad HR, et al. An epidemiological survey of psychiatric disorders in Iran. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2005;1(1):16. [DOI: 10.1186/1745-0179-1-16](https://doi.org/10.1186/1745-0179-1-16) [PMID: 16185355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16185355/)
9. Shirkhoda S, Shabani A. Assessment of finance cost of bipolar disorder. Fourth Congres of Cultural and Social Psychiathry; New Delhi, India2015. p. 59-60.
10. Keivanara M, Kianpour M, Afshari M. Stigma in bipolar. Fourth Congres of Cultural and Social Psychiathry; New Delhi, India2015. p. 51.
11. Altshler LL, Sadock BJ Sv, Ruiz P, Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia2009.
12. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):213-23. [DOI: 10.1111/j.1399-5618.2004.00115.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00115.x) [PMID: 15117400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117400/)
13. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1146-54. [DOI: 10.1176/appi.ajp.159.7.1146](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1146) [PMID: 12091192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091192/)
14. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Jr., Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(1):62-9. [PMID: 11779284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779284/)
15. Kowatch RA, Scheffer RE, Monroe E, Delgado S, Altaye M, Lagory D. Placebo-controlled trial of valproic Acid versus risperidone in children 3-7 years of age with bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):306-13. [DOI: 10.1089/cap.2014.0166](https://doi.org/10.1089/cap.2014.0166) [PMID: 25978742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25978742/)
16. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord*. 2011;13(2):133-44. [DOI: 10.1111/j.1399-5618.2011.00898.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00898.x) [PMID: 21443567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21443567/)
17. Vieta E, Owen R, Baudalet C, McQuade RD, Sanchez R, Marcus RN. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1485-96. [DOI: 10.1185/03007991003779380](https://doi.org/10.1185/03007991003779380) [PMID: 20429835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20429835/)
18. Sussman N, Mullen J, Paulsson B, Vagero M. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *J Affect Disord*. 2007;100 Suppl 1:S55-63. [DOI: 10.1016/j.jad.2007.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.008) [PMID: 17383736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17383736/)
19. Dhillon S. Aripiprazole: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *Drugs*. 2012;72(1):133-62. [DOI: 10.2165/11208320-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11208320-000000000-00000) [PMID: 22191800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191800/)
20. de Bartolomeis A, Perugi G. Combination of aripiprazole with mood stabilizers for the treatment of bipolar disorder: from acute mania to long-term maintenance. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(14):2027-36. [DOI: 10.1517/14656566.2012.719876](https://doi.org/10.1517/14656566.2012.719876) [PMID: 22946707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946707/)
21. Jeong HG, Lee MS, Ko YH, Han C, Jung IK. Combination treatment with aripiprazole and valproic acid for acute mania: an 8-week, single-blind, randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(3):97-102. [DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182560401](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3182560401) [PMID: 22592508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592508/)
22. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(5):429-35. [PMID: 728692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/728692/)

23. Ebrahimi A, Talaei A, Mokhber N, Akbarzadeh F, Akhlaghi S, Nejati R, et al. Efficacy of Addition of Folic Acid to Sodium Valproate in Treatment of Acute Mania a Double Blind Clinical Trial Study. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2013;57(1):398-405.
24. Youngstrom EA, Gracious BL, Danielson CK, Findling RL, Calabrese J. Toward an integration of parent and clinician report on the Young Mania Rating Scale. *J Affect Disord*. 2003;77(2):179-90. [PMID: 14607396](#)
25. Barakatin M TM, Molavi H. Reliability, Validity and Sensivity of YMRS. *Iranian J of Psychol*. 2007;11(2):105-16.
26. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003;182(2):141-7. [PMID: 12562742](#)
27. Rezaayat AA, Hebrani P, Behdani F, Salaran M, Marvast MN. Comparison the effectiveness of aripiprazole and risperidone for the treatment of acute bipolar mania. *J Res Med Sci*. 2014;19(8):733-8. [PMID: 25422658](#)
28. Pae CU. A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(3):373-86. [DOI: 10.1517/14740330902835493](#) [PMID: 19505266](#)
29. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1404-10. [DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.06071075](#) [PMID: 17728426](#)
30. Ouyang WC, Hsu MC, Yeh IN, Kuo CC. Efficacy and safety of combination of risperidone and haloperidol with divalproate in patients with acute mania. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(3):178-88. [DOI: 10.3109/13651501.2011.644564](#) [PMID: 22404731](#)
31. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):442-55. [DOI: 10.1001/archpsyc.64.4.442](#) [PMID: 17404121](#)

# Comparison of the Efficacy of Risperidone and Aripiprazole in Combination with Sodium Valproate in Patients with Acute Manic or Mixed Episodes

Bahman Dieji <sup>1</sup>, Ali Nazeri Astane <sup>2,\*</sup>, Omid Rezaie <sup>3</sup>, Akbar Biglarian <sup>4</sup>,  
Nasir Amanat <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Psychiatric, Psychosis Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Psychiatric, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Psychiatric, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> PhD, Biostatistics Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> PhD, Health in Disasters and Emergencies, Research Center in Emergency and Disaster, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

\* **Corresponding author:** Ali Nazeri Astane, Associate Professor, Psychiatry Department, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. E-mail: a.nazeri@uswr.ac.ir

Received: 05 Jul 2016

Accepted: 22 May 2017

## Abstract

**Introduction:** By increasing the number of effective treatments, mania is still remains a challenging problem for health systems. The aim of this study was to compare the efficacy of risperidone and aripiprazole in combination with sodium valproate in bipolar patients with acute manic or mixed episodes who were hospitalized in Razi Psychiatric Hospital in Tehran.

**Methods:** This study was conducted as a double-blind randomized clinical trial in two groups of bipolar disorder patients with manic or mixed episodes (age range, 18-65 years). The patients were randomly categorized into two groups who received valproate with aripiprazole or risperidone. The clinical response was assessed by the Young mania rating scale and weight gain within 3 and 6 weeks. Data were analyzed using the Chi-square test, paired t-test and analysis of covariance and repeated measures.

**Results:** The study participants had no significant difference in demographic characteristics. Evaluation of the treatment response after 3 and 6 weeks (50% reduction in the Young's scale) in both groups showed no significant difference between the two therapeutic combinations. The combination of sodium valproate and risperidone showed higher weight gain in comparison with the combination of valproate and aripiprazole at the end of the week 6 ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** The mentioned therapeutic combinations in the bipolar I disorder with a manic or mixed episode have a similar therapeutic effect. Also, there was no significant difference in their efficacy and both treatments can be used. However, due to the less weight gain, the combination of valproate and aripiprazole is recommended as a safer and more effective therapy in patients who were prone to weight gain.

**Keywords:** Bipolar disorder, Aripiprazole, Risperidone, Combination treatment, Valproate