

مقایسه سرعت پاسخدهی بالینی در بیماران مانیای حاد به هنگام تجویز خوراکی والپروات سدیم به روش بارگیری و روش تیتراسیون تدریجی*

دکتر کتایون شفیعی^۱، دکتر مجید برکتین، دکتر نصراله بشر دوست، دکتر جواد محمودی قرائی

چکیده مقاله

مقدمه. دسترسی هر چه سریعتر به پاسخ درمانی مناسب در بیماران مانیای حاد، خواسته تمامی درمانگران است. ما در این مطالعه سرعت پاسخدهی بالینی این بیماران را در صورت تجویز والپروات سدیم به صورت «بارگیری (Loading)» با روش معمول «تیتراسیون تدریجی (Grading)» مقایسه کرده ایم.

روشها. ۴۲ بیمار مبتلا به حمله حاد مانیا براساس DSM - IV که نمره شدت مانیای آنها مطابق Young Mania Rating Scale (YMRS) بین ۲۰ تا ۵۰ بوده است، در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سورکور، به صورت تصادفی در دو گروه مساوی قرار گرفتند. در یک گروه داروی والپرات سدیم خوراکی با دوز ۲۰ mg/kg از ابتدا شروع و تا روز هفتم مطالعه ادامه یافت (گروه بارگیری). در دسته دیگر این دارو به میزان ۱۰ mg/kg شروع و تدریجاً به روش استاندارد تیتراسیون افزایش یافت تا روز ششم مطالعه به مقدار ۲۰ mg/kg رسید. شدت علائم مانیا با مقیاس سنجش مانیای یونگ پیش از شروع درمان و روزهای سوم، پنجم و هفتم سنجیده شد.

نتایج. بین دو گروه از لحاظ میزان مصرف داروی آرامبخش و بروز عوارض جانبی تفاوت معنی داری وجود نداشت. از لحاظ «اثر بخشی Efficacy» تفاوت مشخصی بین دو گروه مشهود نبود و لی «سرعت کاهش علائم» در گروه بارگیری در سه روز اول به طور معنی داری بیشتر از گروه تدریجی بود.

بحث. تجویز خوراکی داروی والپروات سدیم به صورت بارگیری روشی مؤثر در کاهش سریعتر علائم بالینی بیماران مبتلا به حمله حاد مانیا می باشد.

● واژه‌های کلیدی: حمله حاد مانیا - DSM-IV - والپروات سدیم - مقیاس سنجش مانیای یونگ

مقدمه

بیماران مبتلا به حمله حاد مانیا در معرض خطرات فراوانی قرار دارند که عموماً منجر به بستری شدن ایشان می‌گردد (۱). مهمترین هدف در درمان حملات حاد مانیا کاهش سریع و توأم با ایمنی علائم بیماران است. ایمنی و اثر بخشی داروی والپرات سدیم در درمان حملات مانیا در مطالعات دو سوکور و با کنترل پلاسبو نشان داده شده است (۲، ۳). اطلاعات بدست آمده

از این مطالعات حاکی از آن است که پاسخ بالینی مناسب به این دارو در سطوح سرمی بالاتر از ۵۰ µg/ml به دست می‌آید و از لحاظ نظری هر چقدر سریعتر به این سطح سرمی برسیم بایستی زودتر پاسخ درما نی را مشاهده نماییم (۴، ۵).

به منظور افزایش بهبودی علائم و تثبیت خلق این بیماران، معمولاً درمان دارویی اولیه آنها شامل یک داروی تثبیت کننده خلق به اضافه یک داروی آنتی سایکوتیک می‌باشد (۴، ۸-۶) ولی با توجه به عوارض زیاد مصرف آنتی سایکوتیکها استفاده از روش جایگزینی که منجر به رسیدن سریعتر به سطح تراپوتیک خونی و بالطبع پاسخ بالینی گردد، می‌تواند منجر به حذف آنتی سایکوتیکها از رژیم درمانی شود (۴، ۸).

در روش بارگیری «Loading» تجویز والپرات سدیم این دارو با دوز ۲۰ mg/kg شروع و ادامه می‌یابد و در تمامی بیماران طی دو تا سه روز اول منجر به رسیدن به سطح سرمی ۵۰ µg/kg می‌گردد (۵، ۹). ایمنی و اثر بخشی این روش در مطالعات متعدد open - labeled مورد بررسی قرار گرفته است (۴، ۵، ۹).

در برخی کار آزمایشگاهی که براساس روش بارگیری خوراکی والپروات انجام شده است محققین تمایلی به کاهش سریعتر علائم بیماران در سه روز اول مشاهده نموده‌اند ولی چون هدف این مطالعات عموماً تعیین «تحمل پذیری» و «ایمنی» و «رسیدن به سطح سرمی درمانی والپروات» بوده است، مستقیماً به موضوع سرعت اثر بخشی نپرداخته‌اند (۸، ۹، ۱۰ و ۱۱) هر چند که توصیه به طراحی مطالعه‌ای مناسب برای بررسی «سرعت اثر بخشی بارگیری والپروات خوراکی در کاهش شدت علائم» نموده‌اند (۱۱).

این مطالعه با هدف «مقایسه عینی» سرعت پاسخ بالینی بیماران در دو روش بارگیری و تدریجی تجویز سدیم والپرات خوراکی طراحی و اجرا شده است.

* این طرح با شماره ۸۰۲۷۳ ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان پرداخت گردیده است.
۱- گروه روانپزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

روشها

سنجشگر صورت می‌گرفت. قرصها در سه دوز مجزا در ساعات ۸ صبح، ۲ بعد از ظهر و ۷ شب مصرف می‌شدند.

در هر دو گروه برای کنترل بیکراری، پرخاشگری، بیخوابی و سایر رفتارهای غیر قابل قبول از ۱ تا ۴ میلی‌گرم لورازپام خوراکی برای بیمار تجویز می‌شد. استفاده در موقع لزوم از دیازپام تزریقی یا میدازولام جهت کنترل علائم حاد نیز در هر دو گروه آزاد بوده است. عوارض جانبی درمان توسط مجری طرح بدون اطلاع از نوع درمان مورد بررسی قرار می‌گرفت. هیچ داروی دیگری جز آنچه ذکر شد به بیماران داده نمی‌شد.

از آنجایی که در این مطالعه هدف مقایسه «سرعت پاسخ بالینی» یا تغییرات بالینی بیماران در واحد زمان در گروه‌های بازگیری و تیتراسیون بود. متغیری تحت عنوان «سرعت تغییرات در سه روز اول» در نظر گرفته شد، که عبارت بود از تفاضل میانگین شدت علائم در روز صفر و روز سوم مطالعه بخش بر فاصله زمانی آن دو اندازه‌گیری یعنی سه روز که واحد آن «تغییر علائم مانیا در روز» بود. این متغیر برای تمامی بیماران محاسبه گردید.

چنانچه بیماری قبل از روز سوم مطالعه از طرح خارج می‌شد با بیمار جدیدی جایگزین می‌گردید ولی در مورد بیمارانی که بین روزهای سوم تا هفتم به هر دلیلی از مطالعه خارج می‌شدند اطلاعات با یکی از روشهای Survival analysis و روشهای غیر پارامتریک چون Friedman مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت تا از هر گونه سوگیری اجتناب شود.

اطلاعات حاصل با توجه به متقارن بودن و تک نمایی Unimodal بودن توزیع داده با اجرای آزمون t یک دامنه برای گروههای مستقل توسط نرم‌افزار آماری SPSS-10 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

ویژگیهای دو گروه ۲۱ نفره Grading, Loading از لحاظ ویژگیهای دموگرافیک و زمینه‌ای در جدول یک آورده شده است که با هم تفاوت معناداری نداشت ($P > 0.05$).

در هر یک از گروهها یک نفر ۴/۷٪ بدلیل عوارض جانبی شدید از طرح خارج شد و دو نفر دیگر ۹/۵٪ به تصمیم پزشک معالج و به دلیل تشدید علائم مانیا کاندید روشهای دیگر درمانی شدند. از آنجائیکه در طی مطالعه اتفاقاً از هر یک از گروهها سه نفر طی روزهای سوم تا هفتم از مطالعه خارج شدند، با وجود انجام روشهای Survival Analysis و Friedman چون وزن سانسور در هر دو گروه یکسان بود، تفاوتی از این لحاظ در دو گروه پدیدار نشد.

عوارض جانبی در میان سه نفر ۱۴٪ از گروه Grading پدیدار شد که یک نفر به اسهال شدید، یک نفر به آتاکسی متحر به خروج از طرح و یک نفر به تهوع و استفراغ مبتلا گردید. در گروه Loading نیز شش نفر ۲۸٪ دچار عوارض جانبی شدند که از آن میان دو نفر ۹/۵٪ به تهوع و استفراغ

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی ۴۲ بیمار بستری شده در اورژانس روانپزشکی بیمارستان نور اصفهان در فاصله دوماه هشتم لغایت تیرماه هشتم و یک که براساس DSM-IV مبتلا به حمله حاد مانیا تشخیص داده شده بودند و بین ۱۸ تا ۴۵ سال داشتند، انجام گردیده است. برای سنجش علائم بیماران از مقیاس سنجش مانیای یونگ Young Mania Rating Scale (YMRS) استفاده شده است (۱۲، ۱۳) که برای استاندارد کردن آن کلیه شرایط ترجمه مقیاسها رعایت و بروی ۲۰ بیمار دیگر مبتلا به مانیای حاد امتحان گردید. نتایج حاصله به روش محاسبه α مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و پایایی محاسبه شده مقدار ۰/۶۴۳ بدست آمد. از طرف دیگر همسانی درونی مقیاس و همبستگی هر مورد آن بانمره کل محاسبه گردید، که به جز مورد اول از موارد یازده گانه بقیه موارد ارتباط معنی داری داشتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل نداشتن هرگونه بیماری طی یا روانپزشکی کنترل شده همزمان بجز وابستگی به مواد، عدم مصرف داروی تثبیت کننده خلق به مدت یک هفته قبل از بستری شدن و شدت مانیای بین ۲۰ تا ۵۰ براساس YMR بود (۱۴).

معیارهای خروج از مطالعه سابقه پاسخ درمانی مناسب به داروی دیگری به جز والپروات، حاملگی و همچنین دریافت هرگونه داروی قبلی که حدس زده می‌شد مانع برآورد بهبودی مانیا گردد، بود. از سرپرست تمام بیماران رضایت نامه کتبی پیش از شروع مطالعه اخذ شد.

روش نمونه‌گیری از نوع آسان بود و برای تصادفی کردن آن، بیماران مراجعه کننده‌ای که کاندید مطالعه قرار می‌گرفتند به صورت یک در میان در یکی از دو گروه قرار می‌گرفتند.

مجری طرح به عنوان یک سنجشگر کور بدون اطلاع از نحوه درمان، شدت علائم مانیا را براساس YMRS در بدو ورود و روزهای سوم، پنجم و هفتم مطالعه می‌سنجید. در گروه بازگیری Loading یا گروه L بیمار پس از تعیین شدت پایه علائم تحت درمان با ۲۰ mg/kg داروی والپروات سدیم - ساخت کارخانه DESITIN کشور آلمان و به شکل قرصهای Entercoated - قرار می‌گرفت. در گروه که تحت درمان با روش «تیتراسیون استاندارد Grading» یا گروه G، بیمار پس از تعیین شدت پایه علائم، تحت درمان با ۱۰ mg/kg والپروات سدیم قرار می‌گرفت. قرصهای پلاسبو که به شکل والپروات تهیه شده بودند نیز به داروی مصرفی آنها افزوده می‌شد به نحوی که از لحاظ «تعداد» قرص مصرفی دقیقاً در نظر بیمار مشابه با کسانی باشد که ۲۰ mg/kg دارو می‌گرفتند. در گروه G به صورت یک روز درمیان به مقدار والپروات افزوده و از مقدار پلاسبو کاسته می‌شد به نحوی که پس از ۶ روز نهایتاً به دوز مصرفی ۲۰ mg/kg رسیده و مقدار پلاسبو صفر می‌شد. افزایش دوز توسط شخص دیگری غیر از

اختلاف معناداری مشاهده نشده است. مقادیر پایه شدت علائم مانیا در روز صفر مطالعه مشابه آنچه در مطالعات قبلی گزارش شده است، می‌باشد (۳ تا ۱۳). میانگین شدت علائم در روزهای صفر، سوم، پنجم و هفتم مطالعه در هر یک از دو گروه در جدول ۲ آمده است که تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$). متغیر بعدی سرعت کاهش علائم در سه روز اول که از فرمول:

میانگین شدت علائم در روز سوم - میانگین شدت علائم در روز صفر

و با واحد فرضی کاهش علائم بدست می‌آید. در گروه Loading این مقدار برابر با $2/07 \pm 3/69$ است در حالیکه در گروه Grading این مقدار $1/2 \pm 2/73$ می‌باشد که بیانگر سرعت اثر بیشتر روش Loading در کاستن از علائم بیمار طی سه روز اول می‌باشد ($P < 0/05$).

بحث

براساس جستجوهای نگارنده، این مطالعه اولین مطالعه آینده نگر تصافی شده دو سوکور، با گروه‌های موازی برای مقایسه عینی سرعت اثر بخشی روش تجویز خوراکی والپروات سدیم به صورت بارگیری با روش استاندارد تیتراسیون بوده است.

در دو گروه Grading, Loading بیماران از لحاظ متغیرهای زمینه‌ای دموگرافیک مربوط به خود بیماری دو قطبی کاملاً یکسان بوده‌اند (جدول ۱). که خود نقش مهمی در صحت برآوردهای بعدی دارد. این وضعیت مشابه مطالعات قبلی است (۳ تا ۱۳).

میزان داروی آرامبخش مصرفی در گروهها تفاوت معنی داری با هم ندارند، که در دو مطالعه قبلی نیز چنین چیزی مشاهده شده است (۹ و ۱۱). میانگین شدت علائم در روز صفر، روز سوم، روز پنجم و روز هفتم مطالعه در دو گروه اختلاف معنی داری با هم ندارند. این نتیجه نیز مشابه با مطالعه قبلی بوده است (۱۱). از لحاظ کلینیکی معنای این یافته آن است که هر دو روش در درمان مانیای حاد «موثر Efficacious» هستند. در عین حال، میانگین تغییرات علائم در سه روز اول در گروه Loading برابر با ۱۱/۰۹ و در گروه G برابر ۸/۱۹ می‌باشد، یافته‌ای که در مطالعه قبلی نیز گزارش شده بود (۱۱) و بیانگر وجود «میل Trend» به اثر بخشی سریعتر در گروه L می‌باشد و این مسئله در قسمت OA نمودار ۱ خود را به صورت شیب بیشتر خط مربوط به گروه L نشان می‌دهد.

برای نمایان شدن بیشتر Cut-off points، ما متغیری بنام «سرعت پاسخ بالینی» را تعریف کردیم تا با تقسیم کردن پاسخ بالینی به طول مدت زمان مصرف دارو، تفاوتها بیشتر آشکار شود. از طرف دیگر با وجود میل یکطرفه Unidirectional Trend در میزان کاهش علائم که قبلاً مورد اشاره قرار گرفت. از آزمون t یک دامنه برای مقایسه «سرعت پاسخ بالینی» در دو گروه استفاده شد چرا که اگر میل یک طرفه باشد و فرضیه را دو طرفه

سه نفر (۱۴/۳٪) به آتاکسی یکی از این موارد منجر به خروج از طرح شد و یک نفر (۴/۷٪) مبتلا به اسهال شد. از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری از این لحاظ بین دو گروه مشهود نبود ($P > 0/05$).

میانگین کل داروی آرامبخشی که طی دوره درمانی در هر یک از گروهها مصرف شده با تبدیل مقادیر وزنی دیازپام و میدازولام براساس فارماکوکینتیک آنها در گروه بارگیری $28/38 \pm 8/38$ mg و در گروه تیتراسیون تدریجی $7/73 \pm 26/76$ mg بوده است که با مقایسه آنها

جدول ۱: ویژگیهای زمینه‌ای بیماران در هر یک از گروههای مورد آزمون

ویژگی	گروه Loading	گروه Grading
جنس مرد زن	۶ ۱۵	۱۲ ۹
سن بر حسب سال	$20/28 \pm 8/98$	$27/47 \pm 8/42$
تعداد اپیزودهای بیماری	$2/47 \pm 1/28$	$2/27 \pm 1/99$
مدت بیماری بر حسب سال	$6/52 \pm 2/11$	$6/19 \pm 2/12$
بفغات بستری شدن	$1/85 \pm 0/96$	$1/71 \pm 1/05$
وجود بیماری همزمان	۰	۲
مصرف مواد مخدر	۳	۱

جدول ۲: میانگین شدت علائم بیماران براساس *YMRS در روزهای مختلف طرح

نمره YMRS	گروه Loading	گروه Grading
نمره YMRS روز صفر N=21	$24/47 \pm 5/92$	$22/61 \pm 5/22$
نمره YMRS روز سوم N=21	$22/28 \pm 6/15$	$24/42 \pm 7/24$
نمره YMRS روز پنجم N=20	$21/6 \pm 7/45$	$21/65 \pm 8/02$
نمره YMRS روز هفتم N=18	$18/22 \pm 10/91$	$20/27 \pm 9/8$

* YMRS مخفف Young maina rating scale است.

این یافته که «سرعت پاسخ بالینی» در روش L بیشتر از روش G است در مطالعاتی که قبلاً به منظور مقایسه ایمنی و تحمل پذیری و سطح تراپوتیک خونی در این دو روش به انجام رسیده بود، مورد ظن محققین قرار گرفته بود ولی هیچگاه در یک مطالعه عینی کنترل شده و با همین هدف، نشان داده نشده بود (۸ تا ۱۱) که طی این مطالعه معلوم شد.

براین اساس می‌توان نتیجه گیری کرد که تجویز خوراکی داروی والپروات سدیم به صورت بارگیری روش مؤثرتری در کاهش «سرعت» علائم بالینی بیماران مبتلا به حمله حاد مانیا می‌باشد و می‌تواند در اورژانسهای روانپزشکی به کار رود. مزیت دیگر این روش عدم نیاز به استفاده توام از داروهای آنتی سایکوتیک می‌باشد.

قرار دهیم، «قدرت آزمون Power» به شدت کاهش می‌یابد (۱۵). نتایج حاصل از این آزمون مبین تفاوت معنی‌دار «سرعت اثربخشی» در دو گروه است، به این معنی که در گروه L پاسخ بالینی سریعتری مشاهده شده است. بدیهی است که این مطالعه به معنای اثر بخشی بیشتر روش L نسبت به روش G نیست.

در همین جا توصیه به انجام مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر برای روشن شدن اینکه آیا روش بارگیری اثر بخشی بیشتری هم دارد، توصیه می‌شود. از طرف دیگر با توجه به اینکه نسبت عوارض در گروه L دو برابر گروه G بوده است، شاید با افزایش حجم نمونه اختلاف این دو گروه از لحاظ بروز عوارض جانبی نیز معنادار گردد.

مراجع

- 1- Scott W. The economic burden of bipolar disease . *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 (suppl 13) : 38 - 41 .
- 2- Pope HG, Mc Elroy SL, Keck PE Jr. Valproate in the treatment of acute mania. *Arch Gen psychiatry* 1981 ; 48 : 62 - 68 .
- 3- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC. Efficacy of divalproex versus lithium and placebo in the treatment of mania . *JAMA* 1994 ; 271 : 918 - 924.
- 4- Keck PE , Mendlicz J, Calabrese JR. A review of randomized , controlled clinical trials in acute mania . *J Affective Disorder* 2000 ; 59 : S31- S37 .
- 5- Mc Elroy SL, Keck PE , Strakowsk SM. Mania , psychosis and antipsychotics . *J clin psychiatry* 1996 ; 57 (suppl 3) : 14-26.
- 6- Chou JC, Zito JM , Vitai J. Neuroleptics in acute mania : a pharmacoepidemiologic study . *Ann pharmacother* 1996 ; 30 : 1396-98.
- 7- Mc Elroy SL, Keck PE, Stanton SP. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania . *J clin psychiatry* 1996 ; 57 : 142-146.
- 8- Keck PE, Mc Elroy SL, Tugrul KC. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J clin psychiatry* 1993 ; 54 : 305 - 308 .
- 9- Mc Elroy SL, Keck PE, Tugrul KC. Valproate as a loading treatment in acute mania . *Neuropsychobiology* 1993 ; 27 : 146 - 149 .
- 10- Whittier MC, West SA , Galli VB. Valproic acid for dysphoric mania in mentally retarded adolescent [letter] . *J clin psychiatry* 1995 ; 56 : 590 - 591 .
- 11 - Hirschfeld RMA , Allen MH, McEvoy IP. Safty and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J clin psychiatry* 1999; 60: 815 - 818.
- 12- Young RC, Biggs JT , Ziegler VE. A rating scale for mania : reliability, validity and sensitivity. *Br J psychiatry* 1978 ; 133 : 429 - 435 .
- 13- Fristad MA , Weller RA, Weller EB . The mania rating scle (MRS) : further reliability and validity studies with children. *Ann clin psychiatry* 1995 ; 7(3) : 127 - 132 .

14- Martinez JM , Russel JM , Hirschfeld RMA. Tolerability of oral loading of divalproex sodium in the treatment of acute mania.

Depress Anxiety 1998 ; 7 : 83 - 86 .

۱۵ - مود ، آ. م. گریبیل ، اف. آ. (ترجمه : مشکانی،ع). مقدمه‌ای بر نظریه آمار. انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد ، مشهد ۱۳۸۰ : ۲۸۷-۳۰۵