

## مقایسه اثربخشی اولانزاپین و لیتیوم کربنات در درمان حاد مانیا، یک مطالعه دوسوکور

صفر حامدنی<sup>۱</sup>، محمدرضا انوشه<sup>۲</sup>، رحیم خلیل زاده<sup>۳</sup>، رسول قرآجی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۳/۰۶/۲۷ تاریخ پذیرش ۱۳۹۳/۰۸/۳۰

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** اختلال دوقطبی در حمله حاد مانیا یک اورژانس روان‌پزشکی محسوب می‌گردد و معمولاً نیاز به بستری پیدا کرده و درمان سریع را ایجاب می‌کند. برای درمان این حملات معمولاً از داروی تثبیت‌کننده خلق به همراه داروی ضد جنون استفاده می‌شود. هرچند لیتیوم کربنات به‌تنهایی در درمان حمله حاد مانیا مؤثر است ولیکن زمان زیادی لازم است تا علائم کنترل شوند. مطالعات معدودی در مورد اثربخشی اولانزاپین (ضد جنون نسل جدید) به‌تنهایی در درمان حمله حاد مانیا صورت گرفته و نتایج قابل‌تعمیمی به دست نیامده است. در داخل کشور نیز مطالعه مشابهی تا به حال ثبت نشده است. هدف ما در این مطالعه مقایسه اثربخشی اولانزاپین و لیتیوم کربنات در درمان حمله حاد مانیا هست.

**روش مطالعه:** در این مطالعه که یک کارآزمایی بالینی بود بیماران با حملات حاد مانیا بر اساس معیارهای تشخیصی سیستم طبقه‌بندی بیماری‌های روانی (DSM-IV -TR) و مقیاس اندازه‌گیری شدت مانیا (YMRS) انتخاب گردیدند (به‌جز بیماران زیر ۱۸ سال و افرادی که بیماری فوق حاد داشته و نیازمند مداخلات سریع درمانی بودند). آنگاه بیماران به‌صورت تصادفی با داروهای اولانزاپین و لیتیوم کربنات تحت درمان قرار گرفتند. در هر گروه تعداد ۳۰ بیمار دوره چهارهفته‌ای درمان را به پایان رساندند؛ و اثربخشی دو دارو بر اساس میزان پاسخ‌دهی بالینی و همچنین عوارض جانبی آن‌ها، مقایسه گردیدند.

**یافته‌ها:** در گروه بیماران تحت درمان با اولانزاپین تعداد ۱۸ نفر مرد و ۱۲ نفر زن بود و در گروه لیتیوم ۲۰ نفر مرد و ۱۰ نفر زن بود که از این لحاظ تفاوت معنادار آماری وجود نداشت ( $p=0.287$ ). میزان پاسخ بالینی در گروه بیماران درمان شده با اولانزاپین به‌طور میانگین ۷۲ درصد بود، درحالی‌که این میزان در گروه بیماران درمان شده با لیتیوم ۶۶ درصد بود، تفاوت معنی‌دار ( $p=0.005$ ). افزایش گلوکز خون در گروه بیماران درمان شده با اولانزاپین به‌طور میانگین  $2mg/dl$  از خط پایه (۱۶ درصد افزایش) بود. این میزان در گروه بیماران درمان شده با لیتیوم  $3mg/dl$  از خط پایه (۱۰ درصد افزایش) بود. تفاوت معنی‌دار ( $p<0.0001$ ). میانگین افزایش وزن در گروه بیماران درمان شده با اولانزاپین  $kg3/1$  از خط پایه (۴ درصد) بود. درحالی‌که در گروه بیماران درمان شده با لیتیوم کربنات  $kg1/2$  از خط پایه (۱۶ درصد) بود. تفاوت معنی‌دار ( $p<0.001$ ). از نظر عارضه جانبی عصبی (EPS) بین دو گروه، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $p=0.231$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد هرچند میزان پاسخ‌دهی بیماران به داروی اولانزاپین به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از لیتیوم کربنات هست، بااین‌حال با توجه به عوارض جانبی، لیتیوم کربنات به نظر می‌رسد، در مقایسه با اولانزاپین سالم‌تر باشد.

**کلیدواژه‌ها:** اولانزاپین، لیتیوم کربنات، حمله حاد مانیا، اختلال دوقطبی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره یازدهم، ص ۹۸۷-۹۷۹، بهمن ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: ایران - ارومیه - کیلومتر ۲ جاده سلماس، مرکز آموزشی درمانی روان‌پزشکی رازی ارومیه، تلفن: ۰۴۴۳۲۷۲۲۹۳۲

Email: dr.hamednia@yahoo.com

## مقدمه

روان‌پزشکی هستند. این بیماری در میان اختلالات شدید روانی جزو یکی از شایع‌ترین اختلالات است بطوریکه نزدیک به ۱ درصد کل جمعیت در سرتاسر عمر به این اختلال مبتلا می‌شوند (۱).

اختلال دوقطبی یکی از اختلالات عمده روان‌پزشکی است که مبتلایان به آن جهت مداوا معمولاً نیازمند بستری در بخش

<sup>۱</sup> استادیار گروه روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار گروه روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> استادیار گروه روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> دانشیار گروه آمار و اپیدمیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

توجه محققین را در این زمینه به خود جلب کرده است، اولانزاپین است. اولانزاپین علیرغم داشتن بعضی عوارض نظیر تأثیر بر میزان گلوکز خون و افزایش وزن، داروی مؤثری در درمان اختلال دوقطبی شناخته شده است (۱۰).

رویکرد پژوهشی در خصوص اولانزاپین به عنوان یکی از داروهای ضد جنون جدید و قابل جایگزین داروهای ضد جنون قبلی، ابتدا اثبات اثربخشی و بی ضرری این دارو در درمان حاد مانیا بود (۱۱). اولانزاپین اولین داروی ضد جنون نسل جدید است که در ایالات متحده و اتحادیه اروپا برای درمان مانیای دوقطبی و اخیراً به عنوان درمان نگه دارنده و پیشگیری از عود بیماری استفاده می شود (۱۲). عمده مطالعاتی که در مورد اولانزاپین صورت گرفته، در مورد کاربرد این دارو به عنوان درمان ترکیبی به همراه داروهای نظیر لیتیوم کربنات و والپروات سدیم و غیره بوده است. در چندین مطالعه، سایکوز بعد از زایمان که اغلب به شکل حمله اختلال دوقطبی خود را نمایان می کند، اولانزاپین سریع تر و مؤثرتر از دیگر داروهای ضد جنون نسل جدید عمل می کند. با این حال مطالعات اندکی درباره درمان تکی با اولانزاپین صورت گرفته است تا اثربخشی آن را به تنهایی در مقایسه با دیگر داروها در درمان حاد مانیا بررسی کنند (۱۳). در تنها مطالعه ای که در داخل کشور صورت گرفته، شفتی و همکاران در بیمارستان رازی تهران، اولانزاپین را با لیتیوم در درمان مانیای حاد مقایسه کردند. با این حال مقایسه آن ها صرفاً از لحاظ اثربخشی دو دارو با هم بود و عوارض جانبی داروها را مقایسه ننموده بودند (۲۰)؛ بنابراین شایسته بود که مطالعاتی جامع تر در این خصوص در جامعه بیماران دوقطبی ایرانی انجام شود.

### مواد و روش کار

در این مطالعه که یک کارآزمایی بالینی بود در یک دوره زمانی دو و نیم ساله (اردیبهشت ماه ۸۹ الی آبان ماه ۹۱) بیماران دوقطبی در فاز حاد مانیا (بر اساس مصاحبه توسط روان پزشک و مطابق معیارهای تشخیصی (DSM-IV-TR) که در بخش های بستری مرکز آموزشی درمانی رازی ارومیه مورد پذیرش قرار گرفته بودند، با لحاظ معیارهای ورود (بیماران مانیای حاد با سن بالای ۱۸ سال و زیر ۶۵ سال از هر دو جنس و عاری از بیماری جسمانی و اختلالات وابسته به مواد) و معیارهای خروج (بیماری خیلی شدید مانیا که نیازمند درمان های سریع نظیر درمان با داروهای تزریقی یا درمان با ECT<sup>۳</sup> باشند)، به صورت تصادفی تحت درمان با داروهای اولانزاپین یا لیتیوم کربنات قرار گرفتند. آنگاه اثربخشی و عوارض جانبی داروها مورد ارزیابی قرار گرفتند. مراحل مختلف انتخاب بیماران، طراحی مطالعه و ارزیابی اثربخشی و سلامتی داروها به ترتیب زیر بود:

الف - انتخاب بیماران

در تمامی بخش های روان پزشکی در سراسر دنیا قسمت عمده ای از تخت های بیمارستانی توسط بیماران دوقطبی اشغال می شوند، که برای مداوای آن ها منابع مالی فراوان و حجم عظیمی از نیروی انسانی صرف می شود. این اختلال حالت دوره ای دارد و با دوره های بیماری و بهبودی همراه است. دوره های بیماری می تواند به صورت حملات مانیا، افسردگی و یا مختلط باشد. شایع ترین شکل حملات، مانیا می باشد که اصطلاحاً مانیای دوقطبی نامیده می شود. حمله مختلط نادر است و علائم مانیا و افسردگی به صورت توأم در بیمار وجود دارند. حملات مانیا و مختلط از نظر تظاهرات بالینی به دو شکل با علائم سایکوتیک و بدون علائم سایکوتیک بروز می نمایند (۲). این اختلال به دلیل ماهیت حاد و شدت بالای علائم آن جزو اورژانس های روان پزشکی محسوب می شود. حمله مانیای حاد اغلب به شکل بی قراری شدید، تکانش گری، بیش فعالی و اختلال شناختی نمایان می شود و به علت تهاجمی بودن بیمار، اغلب نیاز به بستری سریع و درمان دارویی دارد (۳).

با توجه به ماهیت پیچیده اختلال دوقطبی، اصولی است که درمان های جدید را برای تمامی مراحل بیماری خصوصاً مرحله مانیای آن مورد ارزیابی قرار داد. از سوی دیگر برای افزایش میزان همکاری بیمار با درمان، بهتر است تا حد امکان تعداد اقلام دارویی کمتر باشد. به این منظور رویکرد درمان تکی مناسب تر از درمان با چند دارو خواهد بود. هر چند لیتیوم کربنات به عنوان داروی اصلی تثبیت کننده خلق در ۸۰ درصد موارد مانیای دوقطبی مؤثر است ولیکن ۱ الی ۲ هفته زمان می برد تا پاسخ بالینی آن مشاهده شود (۴). عملاً در درمان تکی (فقط با لیتیوم کربنات) برای حمله مانیای دوقطبی، مشاهده می شود که اثرات لیتیوم آهسته تر از داروهای ضد جنون به تنهایی است. داروهای ضد جنون قدیمی نظیر هالوپریدول داروهای مؤثری هستند ولی به علت عوارض عصبی خارج هرمی محدودیت مصرف دارند (۵). از جمله مشکلات شایعی که در اثر استفاده از ضد جنون های قدیمی در درمان اختلال دوقطبی اتفاق می افتد عوارض جانبی دیس کینزی دیررس (TD)<sup>۱</sup> و سندروم نورولپتیک بدخیم (NMS)<sup>۲</sup> است. با این حال یکی از مزیت های مهم داروهای ضد جنون نسبت به لیتیوم و دیگر تثبیت کننده های خلق، به نظر می رسد شروع اثر سریع آن ها در فرونشاندن علائم بیماری باشد (۶،۷).

داروهای ضد جنون نسل جدید که نسبت به داروهای ضد جنون قدیمی عوارض جانبی کمتری دارند، امروزه در درمان علائم سایکوتیک داروهای خط اول محسوب می شوند. هر چند عوارض عصبی این داروها نسبت به داروهای قدیمی کمتر می باشد ولیکن عوارض دیگر نظیر افزایش وزن با این داروها قابل توجه است (۸،۹). داروهای مختلفی از این گروه در درمان ترکیبی با داروهای تثبیت کننده خلق مورد مطالعه قرار گرفته اند. یکی از داروهایی که

<sup>۱</sup> TD: Tar dive Dyskinesia

<sup>۲</sup> NMS: Neuroleptic Malignant Syndrome

<sup>۳</sup> ECT: Electro Convulsive Therapy

به منظور حفظ دوسوکور بودن مطالعه، دو نفر از همکاران، درمان بیماران را انجام می دادند و مجری طرح، بیماران را ارزیابی می کرد

#### ج - ارزیابی اثربخشی و سلامتی داروها

اثربخشی داروها از روی بهبود علائم مانیا مشخص می شد که با بررسی وضعیت روانی بر اساس معیارهای تشخیصی-DSM-IV TR و ارزیابی علائم با مقیاس YMRS تعیین می گردید. به این منظور بیماران را در روزهای ۲۱، ۱۴، ۷، ۱ و ۲۸ مورد مصاحبه و ارزیابی با مقیاس YMRS قرار داده و تغییرات نمرات آن از خط پایه به نقطه پایانی محاسبه می گردید. میزان پاسخ بالینی بر اساس میزان کاهش نمرات مقیاس YMRS از خط پایه به نقطه پایانی بود. بهبودی زمانی تلقی می شد که نمرات کلی این مقیاس در نقطه پایانی به ۱۲ یا کمتر از آن می رسید (۱۶).

به منظور تعدیل دوز لیتیوم در سطح سرمی درمانی (۰.۸-۱.۲ meq/lit) کنترل دقیق غلظت پلاسمايي لیتیوم ضروری بود که در روزهای ۷ و ۱۴ و ۲۱ و ۲۸ اندازه گیری می شد و به دلیل اینکه پنجره درمانی این دارو باریک است دقت ویژه ای در خصوص مواظبت از غلظت پلاسمايي آن در محدوده درمانی لازم بود (۱۷). بی خطری داروها بر اساس عوارض جانبی آنها شامل تغییرات ایجاد شده در گلوکز خون، افزایش وزن و عوارض عصبی خارج هرمی ارزیابی می شدند. برای ارزیابی عارضه تغییرات گلوکز خون، بیماران در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ مورد آزمایش قند خون ناشتا (FBS) قرار می گرفتند. آنگاه میانگین تغییرات قند خون از خط پایه به نقطه پایانی محاسبه می گردید. برای ارزیابی عارضه افزایش وزن، بیماران در روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۸ توزین می گردیدند. آنگاه میانگین افزایش وزن از خط پایه به نقطه پایانی محاسبه می شد. ارزیابی عارضه عصبی خارج هرمی (EPS)، با استفاده از مقیاس SAS<sup>۳</sup> در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ انجام می شد و میانگین نمرات کسب شده برای هر بیمار محاسبه می گردید.

#### د- روش های آماری

برای آزمون فرض های این تحقیق از روش های آماری x2، t-test، Paired t-test استفاده شد.

مواد، داروها و ابزارهای بکار رفته:

داروی اولانزاپین: قرص های ۵mg تولیدی شرکت داروسازی سبحان

داروی لیتیوم کربنات: قرص های ۳۰۰mg تولیدی شرکت داروسازی الحوی

مقیاس اندازه گیری عوارض عصبی خارج هرمی: SAS

این مقیاس برای ارزیابی عوارض عصبی خارج هرمی یک ابزار سنجش استاندارد شناخته شده است و در بیماران ایرانی نیز معتبر است.

به منظور تعیین حجم نمونه با پیش فرض اینکه پس از ۴ هفته درمان با اولانزاپین و لیتیوم به ترتیب ۸۰ درصد و ۵۰ درصد بهبودی حاصل خواهد شد حجم نمونه در هر گروه حدود ۴۵ نفر تعیین شده بود که البته به دلیل محدودیت ها و مشکلات پیش بینی نشده در هر گروه، تعداد ۳۰ نفر از بیمارانی که دارای شرایط لازم بودند تا پایان دوره ۴ هفته ای درمان، در مطالعه باقی ماندند.

روند انتخاب و ورود بیماران در طرح به ترتیب زیر بود:

۱- مصاحبه روان پزشکی و تشخیص آغازین حملات مانیا ای اختلال دوقطبی توسط روان پزشک و بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR. (15)

۲- توضیحات مقدماتی و اخذ رضایت کتبی

۳- تعیین شدت حمله مانیا بر اساس مقیاس YMRS. (16)

۴- شروع درمان دارویی به صورت تصادفی

مقیاس یانگ برای ارزیابی شدت علائم مانیا (YMRS) یک مقیاس استاندارد است که در اکثر کتب مرجع روان پزشکی در ارزیابی علائم بیماران مورد استفاده قرار می گیرند. مشخصه های این ابزار روان سنجی کاملاً مطابق با تظاهرات بالینی بیماران مانیک بوده و برای ارزیابی شدت علائم این بیماری در تمامی فرهنگ ها و ملل کاربرد داشته و از اعتبار بالایی برخوردار است

#### ب - طراحی مطالعه

بیمارانی که واجد تمام معیارهای لازم بودند به تعداد مساوی ولیکن با انتخاب تصادفی تحت درمان با اولانزاپین (با دوز ۲۰-۵ میلی گرم در روز) و یا لیتیوم کربنات (با دوز ۶۰۰-۱۸۰۰ میلی گرم در روز) قرار گرفتند. دوز شروعی برای اولانزاپین ۱۵ میلی گرم و برای لیتیوم ۹۰۰ میلی گرم در روز بود و طی سه روز بعدی، دوز لازم درمانی بر اساس پاسخ بالینی و عوارض جانبی داروها تنظیم می گردید. سطح سرمی لیتیوم در روز هفتم آزمایش می شد و دوز آن بر اساس سطح درمانی (در طیف ۰.۸-۱.۲ میلی اکی والان در لیتر) تنظیم می گردید.

آزادجایی که بی خوابی یکی از علائم شایع این بیماران است به منظور کنترل بخوابی آنان در هر دو گروه از داروی کلونازپام نیز با دوز ۱-۲ میلی گرم در روز استفاده می شد.

بیمارانی که طی ۴ هفته درمان دچار تشدید علائم می شدند و یا پاسخ کافی به درمان نشان نمی دادند و یا از ادامه درمان منصرف می شدند، از مطالعه خارج گردیده و طبق پروتکل درمانی استاندارد تحت درمان قرار می گرفتند. برای جایگزینی آنان نماد مربوط به داروی مورد مطالعه به جعبه قرعه کشی اضافه می گردید تا اینکه تعداد نمونه ها در انتها حفظ شود.

<sup>1</sup> DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder-4<sup>th</sup> Ed -Text Revised

<sup>2</sup> YMRS: Young Mania Rating Scale

<sup>3</sup> SAS: SIMSON ANGUS SCALE

مقیاس اندازه‌گیری شدت مانی‌ای ینگ YMRS:

یک مقیاس یازده ماده‌ای است. هدف هرکدام از آیتم‌های این مقیاس اندازه‌گیری شدت علائم غیرطبیعی در بیمار است. نحوه نمره دهی با این مقیاس به‌این ترتیب است که نمرات ۶۰ و بالاتر نشان‌دهنده حمله مانیک است نمرات ۱۲ و پائین تر عدم بیماری یا بهبودی کامل را نشان می‌دهد کاهش نمرات از سوی بالا به‌طرف پایین (از ۶۰ به‌طرف ۱۲) نشان‌دهنده پیشرفت بهبودی است.

## یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک بیماران:

از مجموع ۸۷ بیمار که وارد مطالعه شدند تعداد ۱۱ مورد با حمله مانیا و ۱۲ مورد با حمله مختلط به دلیل تشدید علائم و نیاز به درمان‌های سریع ازجمله داروهای تزریقی و یا ECT از مطالعه خارج شدند و همچنین تعداد ۴ نفر (با حمله مانیا) به دلیل ترخیص زودهنگام با رضایت شخصی از بیمارستان، از مطالعه حذف گردیدند. نهایتاً در طی دو و نیم سال دوره مطالعه، تعداد ۳۰ نفر از هر گروه درمانی لیتیوم و اولانزاپین تا انتهای دوره چهارهفته‌ای درمان باقی‌مانده و مشمول موارد مورد مطالعه گردیدند. (جدول شماره ۱) در گروه بیماران درمان شده با لیتیوم ۲۰ نفر مرد و ۱۰ نفر زن و در گروه اولانزاپین ۱۸ نفر مرد و ۱۲ نفر زن بودند. تمامی ۳۰ نفر بیمار در هر گروه دوره چهار هفته درمان را به انتها رساندند.

اثربخشی داروها:

الف - میزان پاسخ بالینی

تمامی ۶۰ بیمار با تشخیص حمله مانی‌ای دوقطبی، وارد مطالعه شده بودند. میانگین نمرات شدت علائم بیماری با مقیاس YMRS در گروه اولانزاپین در خط پایه و نقطه پایانی به ترتیب ۴۲،۶۰ و ۱۱،۹۳ بود؛ یعنی میانگین کاهش نمرات این مقیاس در گروه اولانزاپین ۳۰،۶۷ بود که با آزمون t زوجی کاهش معنی‌دار بود ( $p<0.0001$ ). درحالی‌که این میزان در گروه لیتیوم در خط پایه و نقطه پایانی به ترتیب ۳۹،۶۳ و ۱۳،۶۰ بود؛ یعنی میانگین کاهش نمرات این مقیاس در گروه لیتیوم ۲۶،۰۳ بود که این

تفاوت از نظر آماری معنادار است ( $t$ - زوجی) ( $p<0.0001$ ) جدول شماره ۲).

ب - میزان بهبودی کامل=کاهش نمرات مقیاس YMRS به ۱۲ یا زیر آن  
در گروه اولانزاپین ۱۹ نفر از ۳۰ بیمار (۶۳،۳ درصد) بهبودی کامل پیدا کردند (نمودار شماره ۱).  
در گروه لیتیوم ۱۲ نفر از ۳۰ بیمار (۴۰ درصد) بهبودی کامل یافتند (نمودار شماره ۲)؛ که ارتباط این دو گروه از نظر آماری معنادار بود ( $p=0.02$ ).

عوارض جانبی داروها:

میانگین وزن بیماران در خط پایه و در نقطه پایانی در گروه اولانزاپین به ترتیب ۶۸ و ۷۱ کیلوگرم بود. درحالی‌که این میزان در گروه لیتیوم به ترتیب ۷۰ و ۷۱،۲ کیلوگرم بود؛ بنابراین میانگین افزایش وزن در گروه بیماران درمان شده با اولانزاپین ۳ kg و در گروه لیتیوم ۱.۲۵ kg بود (جدول شماره ۳). تفاوت افزایش وزن پایه و پایانی در هر دو گروه از نظر آماری معنادار بود ( $p<0.001$ ). و همچنین تفاوت افزایش وزن در مقایسه دو گروه معنادار بود ( $p<0.001$ ).

میانگین گلوکز خون بیماران در خط پایه و در نقطه پایانی در گروه اولانزاپین به ترتیب ۸۵،۳ و ۹۷،۵ mg/dl بود. درحالی‌که این میزان در گروه لیتیوم به ترتیب ۹۳،۶ و ۹۳،۹ mg/dl بود؛ بنابراین میانگین افزایش گلوکز خون در گروه اولانزاپین ۱۲.۲ mg/dl بود و در گروه لیتیوم ۰،۳ (mg/dl) (جدول شماره ۴). تفاوت این دو گروه از نظر آماری در مقایسه اولیه و پایانی در گروه لیتیوم معنادار نبود ( $p=0.78$ ) ولی در گروه اولانزاپین معنادار بود ( $p<0.0001$ ) همچنین در مقایسه دو گروه نیز اختلاف معنادار بود ( $p<0.0001$ ).

از نظر عارضه عصبی خارج هرمی (EPS) میانگین نمرات آن در مقیاس SAS در هر دو گروه در خط پایه ۰ بود و در نقطه پایانی در گروه اولانزاپین ۱،۲۶ و در گروه لیتیوم ۱،۰۶ بود (جدول شماره ۵). تفاوت این دو گروه از نظر آماری معنادار نبود ( $p=0.231$ ).

جدول (۱): بیماران وارد شده و باقی‌مانده در طرح

| گروه‌های درمانی | تعداد بیماران وارد شده |               |               | تعداد بیماران خارج شده |               |               | تعداد کل بیماران مانده در طرح |               |
|-----------------|------------------------|---------------|---------------|------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|---------------|
|                 | مجموع                  | باتشخیص mania | باتشخیص mixed | مجموع                  | باتشخیص mania | باتشخیص mixed | باتشخیص mania                 | باتشخیص mixed |
| لیتیوم          | ۴۴                     | ۳۹            | ۵             | ۱۴                     | ۹             | ۵             | ۳۰                            | ۰             |
| اولانزاپین      | ۴۳                     | ۳۶            | ۷             | ۱۳                     | ۶             | ۷             | ۳۰                            | ۰             |

**جدول (۲): میزان پاسخ بالینی بر اساس میزان کاهش نمرات در مقیاس YMRS در گروه‌های درمانی لیتیوم و اولانزاپین**

| معناداری ارتباط دو گروه | میانگین کاهش نمرات YMRS در پایان دوره درمان         | میانگین نمرات YMRS در پایان درمان | میانگین نمرات YMRS در ابتدای درمان | گروه‌های درمانی |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| $p < 0.0001$            | ۲۶،۰۳                                               | ۱۳/۶۰                             | ۳۹/۶۳                              | لیتیوم          |
| $p < 0.0001$            | ۳۰/۶۷                                               | ۱۱/۹۳                             | ۴۲/۶۰                              | اولانزاپین      |
| معناداری ارتباط دو گروه | بهبودی کامل (کاهش نمرات مقیاس YMRS به ۱۲ یا زیر آن) | تعداد کل بیماران                  |                                    | گروه‌های درمانی |
|                         | ۱۲(۴۰٪)                                             | ۳۰                                |                                    | لیتیوم          |
| $P=0.02$                | ۱۹(۶۳.۳۳٪)                                          | ۳۰                                |                                    | اولانزاپین      |

**جدول (۳): میانگین تغییرات وزن در گروه‌های درمانی لیتیوم و اولانزاپین**

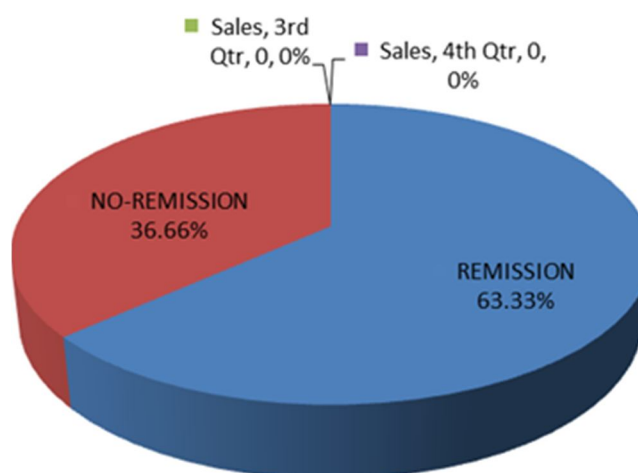
| معناداری ارتباط دو گروه | میانگین افزایش وزن در پایان درمان (kg) | میانگین وزن بیماران در پایان درمان (kg) | میانگین وزن بیماران در ابتدای درمان (kg) | گروه‌های درمانی |
|-------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| $p < 0.001$             | ۱/۲                                    | ۷۱/۲                                    | ۷۰                                       | لیتیوم          |
|                         | ۳                                      | ۷۱                                      | ۶۸                                       | اولانزاپین      |

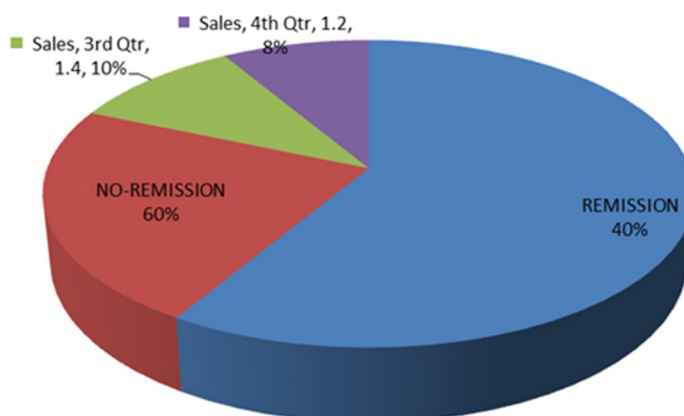
**جدول (۴): میانگین تغییرات گلوکز خون در گروه‌های درمانی لیتیوم و اولانزاپین**

| معناداری ارتباط دو گروه | میانگین افزایش گلوکز خون در پایان دوره درمان (mg/dl) | میانگین گلوکز خون در پایان درمان (mg/dl) | میانگین گلوکز خون در ابتدای درمان (mg/dl) | گروه‌های درمانی |
|-------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|
| $P=0.78$                | ۰/۳                                                  | ۹۳/۹                                     | ۹۳/۶                                      | لیتیوم          |
| $p < 0.0001$            | ۱۲/۲                                                 | ۹۷/۵                                     | ۸۵/۳                                      | اولانزاپین      |

**جدول (۵): نمرات مقیاس SAS برای عارضه عصبی EPS**

| معناداری ارتباط دو گروه | میانگین نمرات مقیاس SAS در پایان درمان | میانگین نمرات مقیاس SAS در ابتدای درمان | گروه‌های درمانی |
|-------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| $P=۰/۲۳۱$               | ۱/۰۶                                   | ۰                                       | لیتیوم          |
|                         | ۱/۲۶                                   | ۰                                       | اولانزاپین      |

**نمودار (۱): میزان بهبودی در گروه بیماران درمان شده با اولانزاپین**



نمودار (۲): میزان بهبودی در گروه بیماران درمان شده با لیتیوم کربنات

دوره ۵۲ هفته‌ای برای تعداد ۲۱۷ نفر اولانزاپین (۵-۲۰ mg/d) و به تعداد ۲۱۴ نفر لیتیوم کربنات (۳۰۰-۱۸۰۰ mg/d) تجویز کردند. عود به حمله خلقی در ۳۰ درصد بیمارانیکه با اولانزاپین درمان شده بودند و در ۳۹ درصد بیمارانیکه با لیتیوم درمان شده بودند اتفاق افتاد ( $P=0.055$ ). بیمارانیکه با اولانزاپین درمان شده بودند به‌طور قابل ملاحظه‌ای از نظر آماری کمتر از گروه درمان شده با لیتیوم، عود به حمله مانیا بروز دادند (۱۴ درصد در مقابل ۲۸ درصد با ( $P<0.001$ ) میزان لزوم به بستری شدن برای بیماران درمان شده با اولانزاپین به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران درمان شده با لیتیوم بود (۱۴ درصد در مقابل ۲۳ درصد با ( $P=0.026$ ). میزان کامل کردن دوره ۵۲ هفته کارآزمایی در گروه اولانزاپین بیشتر از لیتیوم بود (۴۷ درصد در مقابل ۳۳ درصد با ( $P=0.004$ ). میزان قطع دارو به دلیل عوارض جانبی برای گروه اولانزاپین ۱۹ درصد و برای گروه لیتیوم ۲۶ درصد بود ( $P=0.105$ ). برای مقایسه اثربخشی لیتیوم و اولانزاپین، مطالعات انگشت شماری صورت گرفته است. یکی از مطالعات مربوط به Berks و همکاران در سال ۱۹۹۹ بوده است. آن‌ها ۳۰ بیمار مبتلا به مانیا دوقطبی را تصادفی نمودند و به ۱۵ نفر اولانزاپین با دوز ثابت ۱۰ mg/day و به ۱۵ نفر لیتیوم با دوز ۹۰۰ mg/day با سطح سرمی ۰.۸-۱.۲ mEq/L دادند. در این مطالعه مرگ و میر و سایر عوارض جانبی جدی گزارش نگردید. با این حال به دلیل کوچک بودن حجم نمونه نتایج بدست آمده قابل تعبیر نبودند (۱۸).

مطالعه دیگری توسط Tohen و همکاران در سال ۲۰۰۵ در کشور چین انجام شد. در این مطالعه اثربخشی و سلامتی اولانزاپین با لیتیوم در درمان بیماران مبتلا به حملات مانیا و مختلط اختلال دوقطبی با یا بدون خصوصیات سایکوتیک در طی دوره ۴ هفته‌ای مقایسه شد. آن‌ها در این مطالعه از میان بیماران سرپائی و بستری

### بحث و نتیجه گیری

اختلال دوقطبی جزو آندسته از اختلالات روان‌پزشکی است که نیاز به درمان در دو مرحله حاد و نگهدارنده دارد. درمان مرحله نگهدارنده عمدتاً با داروهای تثبیت‌کننده خلق نظیر لیتیوم کربنات، سدیم والپروات و غیره می‌باشد. هرچند بعضی از صاحب نظران حتی برای مرحله حاد نیز تمایل دارند صرفاً از داروهای تثبیت‌کننده خلق خصوصاً لیتیوم استفاده کنند ولیکن در درمان مرحله حاد معمولاً داروهای ضد جنون نظیر اولانزاپین نیز بکار می‌رود. در چندین مطالعه، اثربخشی داروهای مختلف از دسته‌های مختلف دارویی را در درمان مرحله حاد و نگهدارنده اختلال دوقطبی مقایسه کرده‌اند:

در دو کارآزمایی بالینی دوسو-کور Tohen و همکاران در سال‌های ۲۰۰۱، ۲۰۰۰، ۱۹۹۹ بمدت ۴ هفته اولانزاپین را با پلاسبو به ترتیب در ۱۳۹ و ۱۱۵ بیمار دوقطبی، در فاز حاد مانیا با معیارهای تشخیصی (DSM-IV) مقایسه کردند. در هر دو مطالعه، بیماران درمان شده با اولانزاپین بهبودی قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با بیماران درمان شده با پلاسبو نشان دادند (اولانزاپین در مقایسه با پلاسبو به ترتیب ۴۹ درصد در مقابل ۲۴ درصد با  $P<0.004$  و ۶۵ درصد در مقابل ۴۳ درصد با ( $P<0.02$ ). در هر دو مطالعه دوز داروی اولانزاپین حدود ۱۵ mg/d بود.

در یک مطالعه دیگر دوسوکور تصادفی، Tohen و همکاران در سال ۲۰۰۵، اولانزاپین و لیتیوم را در پیشگیری از اختلال دوقطبی مقایسه کردند. آن‌ها ابتدا بیماران دوقطبی را که در مرحله حاد مانیا یا مختلط (با مقیاس YMRS بالای ۲۰) بودند بمدت ۱۲-۶ هفته با ترکیب اولانزاپین و لیتیوم تحت درمان قرار دادند. آنهایی که به بهبودی رسیده بودند (با مقیاس YMRS مساوی یا کمتر از ۱۲ و مقیاس افسردگی هامیلتون-۲۱ کمتر یا مساوی ۸) برای منوتراپی دوسو کور تصادفی شدند. آن‌ها در یک

بالای ۱۸ سال که بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV و مقیاس کلی YMRS (مساوی یا بالای ۲۰) حمله مانیا یا مختلط دوقطبی تشخیص داده شده بودند، تعداد ۱۴۰ بیمار را به نسبت ۱ به ۱ برای درمان دوسو - کور با اولانزاپین (۶۹ نفر) و یا لیتیوم (۷۱ نفر) و برای دوره درمان ۴ هفته، درمان کردند. بر اساس مقیاس YMRS نمرات ۲۰ و بالاتر حمله مانیک تلقی می‌شد (۱۹).

در این مطالعه نشان دادند که درصد بالائی از بیماران در گروه اولانزاپین نسبت به گروه لیتیوم درمان ۴ هفته‌ای را کامل کردن. در گروه درمان شده با اولانزاپین در مقایسه با گروه لیتیوم به طور قابل ملاحظه ای درصد بالائی از بیماران پاسخ بالینی به درمان دادند (olz, 87.0%; lith, 73.2%; OR=2.71 (95% ci: [0.35, 1.07-6.87]; P=0.035). BMI طی ۴ هفته مطالعه نشان دادند، لیکن متوسط افزایش در گروه درمان شده با اولانزاپین به طور قابل ملاحظه ای از نظر آماری بالاتر از گروه لیتیوم بود (olz, 1.85kg; lith, 0.73kg; p=0.014). خون در نقطه پایانی داشت (mg/dl ۱۳.۶) که از نظر بالینی اهمیت بالقوه ای دارد. از نظر عوارض اکسترا پیرامیدال EPS کلاً ۳ بیمار (۲.۲ درصد) در ویزیت پایانی، علائم ناهنجار تجربه کردند که از این بیماران یک نفر اولانزاپین و دو نفر دیگر لیتیوم دریافت کرده بودند. در این مطالعه آن‌ها نتیجه گرفتند که اولانزاپین اثربخشی بالاتری نسبت به لیتیوم در درمان بیماران مانیا ای حاد دارد، لیکن به طور قابل ملاحظه ای تعداد بیشتری از بیمارانی که اولانزاپین دریافت می‌کردند نسبت به گروه لیتیوم، عوارض جانبی خصوصاً افزایش وزن نشان می‌دادند.

در مطالعه‌ای دیگر شفتی و همکاران در بیمارستان امین آباد تهران که یک مطالعه دوسوکورتصادفی شده موازی بود، اولانزاپین و لیتیوم را در درمان مانیا ای حاد مقایسه کردند. در این پژوهش آن‌ها ۴۰ بیمار زن که بر اساس معیارهای DSM-IV-TR دچار مانیا ای حاد بودند به صورت سرپایی در دو گروه موازی البته به صورت تصادفی تحت درمان با اولانزاپین یا لیتیوم کربنات به نسبت یک به یک قرار دادند. این محققین فقط میزان اثربخشی دو دارو را بر اساس تغییرات شدت علائم بالینی با استفاده از مقیاس MSRS (مقیاس اندازه‌گیری حالت مانیک) و مقیاس CGI-S (ارزیابی کلی بالینی شدت بیماری) در نقطه شروع و نقطه پایانی مقایسه کردند و عوارض داروها را مقایسه نکردند. آن‌ها اظهار نمودند که هر دو دارو در درمان حاد مانیا مؤثر است ولیکن لیتیوم کربنات از نظر تأثیر بر بسامد و شدت علائم، مفید تر بود

در مطالعه ما با توجه به نتایج حاصله، میزان پاسخ بالینی در گروه بیماران درمان شده با اولانزاپین در مقایسه با گروه بیماران درمان شده با لیتیوم کربنات به طور قابل توجهی بالاتر بود. بطوریکه میانگین کاهش نمرات مقیاس اندازه‌گیری شدت علائم مانیا

(YMRS) در پایان دوره درمان در گروه اولانزاپین ۳۰.۶۷ و در گروه لیتیوم ۲۶.۰۳ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است ( $p<0.0001$ ) بهبودی کامل علائم (کاهش نمرات مقیاس YMRS به ۱۲ یا زیر آن) نیز در گروه درمان شده با اولانزاپین بیشتر از گروه لیتیوم بود (۶۳.۳۳ درصد بهبودی کامل در گروه اولانزاپین در مقابل ۴۰ درصد بهبودی کامل در گروه لیتیوم). این نتایج با نتایج حاصله از مطالعه Tohen و همکاران همخوانی دارند. از نظر پاسخ بالینی در هر دو مطالعه میزان پاسخدهی به اولانزاپین به طور قابل ملاحظه ای بیشتر از لیتیوم است. از نظر عوارض جانبی داروها در مطالعه ما عارضه افزایش وزن در گروه بیماران درمان شده با اولانزاپین بیشتر بود بطوریکه میانگین افزایش وزن بیماران در نقطه پایانی نسبت به خط پایه در گروه اولانزاپین ۳ kg بود در حالی که این میزان در گروه لیتیوم ۱.۲۵ kg بود ( $p<0.001$ ). عارضه جانبی دیگر افزایش گلوکز خون بیماران بود که در گروه بیماران درمان شده با اولانزاپین میزان این عارضه هم بیشتر از بیماران درمان شده با لیتیوم بود، بطوریکه میانگین افزایش گلوکز خون در نقطه پایانی نسبت به خط پایه در گروه اولانزاپین ۱۲.۲ mg/dl و در گروه لیتیوم این میزان ۰.۳ mg/dl بود. عارضه جانبی بعدی عارضه عصبی EPS بود که تفاوت معناداری از این نظر بین دو گروه لیتیوم و اولانزاپین مشاهده نگردید؛ بنابراین در رابطه با عوارض داروهای اولانزاپین و لیتیوم نیز نتایج مطالعه ما با مطالعه Tohen و همکاران هماهنگ می‌باشد.

یکی از مشکلات این مطالعه، انتخاب بیمارانی بود که بیماریشان خالص دوقطبی باشند و تحت تأثیر مواد محرک دچار تشدید علائم نگردیده باشند. یکی دیگر از محدودیت‌ها، این بود که به دلیل کمبود امکانات بستری، نگهداشتن بیماران در بیمارستان بمدت چهار هفته دوره درمانی کمتر میسر می‌شد. این موضوع موجب دومین محدودیت یعنی پائین بودن حجم نمونه می‌شد که مدت زمان انجام طرح را از هجده ماه به حدود سی ماه افزایش داد.

با این حال مطالعه ما در مقایسه با مطالعه دیگری که توسط Berks و همکاران انجام شد و به دلیل حجم پایین نمونه پایین، نتایج آن قابل تعبیر نبود، حجم نمونه دو برابری داشت و نتایج مطالعه ما نیز نسبت به مطالعه مذکور از نظر آماری معنی‌دار تر می‌باشند. حتی در مقایسه با مطالعه داخلی انجام شده توسط شفتی و همکاران به نظر می‌رسد که جامع‌تر باشد، زیرا علاوه بر مقایسه اثربخشی دو دارو، عوارض جانبی داروها را نیز مقایسه کرده‌ایم.

### پیشنهادهات

با توجه به مشکلاتی که بیان شد پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با حجم نمونه بالاتر در یک مرکز درمانی با تعداد تخت‌های بیشتر و با حجم نمونه بزرگ‌تری صورت گیرد. در ضمن پیشنهاد می‌شود

اولین قدردانی را از بیماران عزیز که با تحمل محنت بیماری با دلی صاف و بی ربا با مجریان طرح و با پروسه درمان همکاری نمودند، می نمائی‌ام. همچنین از پرسنل محترم درمانی بخش‌های روانی سینا، عطا و شفا و واحد اورژانس و مسئول آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی رازی، کمال تشکر را داریم.

در مطالعات بعدی دوره درمانی شش و ترجیحاً هشت هفته‌ای را انتخاب کرد تا میزان بی‌خطری داروها دقیق‌تر مشخص شود.

## تقدیر و تشکر

## References:

1. Benjamin JS, Virginia AS. Comprehensive textbook of Psychiatry. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2005, P.1677-1687
2. Gilder M, Mayo R, Geodes J. Oxford Core Texts Psychiatry. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford; 1999. P.154, 226.
3. Laura Weiss Roberts Thomas W. Heinrich Clinical Psychiatry Essentials. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2010, P.197.
4. Joshua T. Thorn hill IV NMS (National Medical Series for Independent study Psychiatry). 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2001. P.104-105.
5. DAVID HEALY Psychiatric Drug Explained. 4<sup>th</sup> ed. London UK: Elsevier Churchill Livingston; 2005. P.88, 89.
6. Robert E, Stuart G, Yudofsky. Essential of clinical psychiatry. 2<sup>nd</sup> ed. Washington: American Psychiatric Publishing Inc; 2004. P.297-298.
7. Mario Maj Hagop S. Akiskal Juan Jose Lopez-Ibor Norman Sartorius Bipolar Disorder. 5th Ed. New York: JOHN WILEY & Sons, LTD; 2002, PP.196, 201
8. Lieberman J, Tasman A. Handbook of Psychiatric Drugs. 2<sup>nd</sup> ed. Chic ester: Wiley& Sons Ltd; 2007. P.19, 31, 92.
9. Eric H. Professional handbook of psychotropic drugs. 1<sup>st</sup> ed. Pennsylvania: Springhouse; 2001. P. 272-274.
10. Stephen M. Stahl Antipsychotics and Mood Stabilizers Essential Psychopharmacology. 1<sup>st</sup> ed. London: Cambbridge University Press; 2008. P.137.
11. Akiskal S, Tohen M. Bipolar psycho pharmacotherapy. 2<sup>nd</sup> ed. Chichester: Wiley Sons, Ltd; 2006. P.85-103.
12. Ned H. Cassem. Handbook of General Hospital Psychiatry. 3<sup>rd</sup> ed. Boston: Mosby Year Book; 1991. P.538.
13. Meir Steiner Kimberly A Yonkers Elias Eriksson Mood Disorder In Women. 2<sup>th</sup> ed. UK: Martin Dunitz Ltd; 2001. P.323.
14. Mathew A. Fuller, harm D Martha Sanatoria. MD Drug Information Handbook Psychiatry Lexis-Comp Inc. 4<sup>th</sup> ed. Canada; 2004. P.672, 674, 1242.
15. Michael B. Allen F. Harold AP. DSM-IV-TR GUIDE BOOK. 1<sup>th</sup> ed. Washington: American Psychiatric Publishing Inc; 2004. P.192.
16. John A, Rush Jr. Michael B. Deborah B. HANDBOOK OF Psychiatric Measures. 2<sup>th</sup> ed. Washington: American Psychiatric Publishing Inc; 2008. P.520-521.
17. Michael H. Ebert Peter T. Loosen Barry Nurcombe James F. Leckman Current Diagnosis & Treatment PSYCHIATRY. 2th Ed. New York: MC Grew Hill Medical; 2009, p. 338.
18. Berks M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14(6); 339-43.
19. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, Validity and Sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133; 429-35.
20. Shafti SS. Olanzapine vs. lithium in management of acute mania. J Affect Disord 2010; 122(3): 273-6.



## EFFICACY OF OLANZAPINE COMPARED TO LITHIUM CARBONATE IN TREATMENT OF ACUTE MANIC EPISODE: A DOUBLE BLIND STUDY

Safar Hamednia<sup>1\*</sup>, Mohammad Reza Anusheh<sup>2</sup>, Rahim Khalilzadeh<sup>3</sup>, Rasool Garaghaji<sup>4</sup>

Received: 18 Sep, 2014; Accepted: 21 Nov, 2014

### Abstract

**Background & Aims:** Bipolar Mood Disorder in acute manic episode is one of the psychiatric emergencies and usually needs to be admitted and intensive management. Treatment of these episodes ordinarily need mood stabilizer together with antipsychotic drugs. Although lithium carbonate is effective in acute mania alone, it needs more time to control episode. Only a few studies have been done about the efficacy of olanzapine (a new generation antipsychotic) alone in the treatment of acute mania, and the findings cannot be generalized. No similar study was conducted in Iran. So our main purpose was to compare the efficacy of olanzapine with lithium carbonate in the treatment of acute mania.

**Materials & Methods:** A clinical trial study was designed and patients with acute mania according to DSM-IV-TR were selected and the severity of manic episode were measured by Young Mania Rating Scale (YMRS) that is exclusive to patients under 18 years old and those with ultra acute episode who need other rapid interventions. Patients were randomly treated with olanzapine or lithium carbonate in a period of 4 weeks. Each group consisted of 30 patients and according to clinical responsiveness the efficacy and safety of two drugs were compared.

**Results:** There was no statistical significant gender difference in two groups. Olanzapine group contained 18 males and 12 females versus lithium carbonate group that were 20 males and 10 females ( $p=0.287$ ). The mean clinical responsiveness rate in olanzapine group was 72%, whereas this rate in lithium group was 66 % (significant differences and  $p=0.005$ ). The mean increasement of blood glucose in Olanzapine group was 12.2 mg/dl (16 % increasement of baseline). This rate in lithium carbonate group was 0.3mg/dl (0.1 % increasement of baseline). The difference was significant ( $p<0.0001$ ). The mean weight increase in olanzapine group was 3.1kg (4.4 % increasement of baseline), whereas this rate in lithium carbonate group was 1.2kg (1.6 % increasement of baseline). The difference was significant ( $p<0.001$ ). There were no significant differences related to extra pyramidal side effects (EPS) between two groups ( $p=0.231$ ).

**Conclusion:** Findings of this study reveal that although the responsiveness of acute mania to olanzapine is more than lithium carbonate but regarding the side effects, lithium carbonate seems safer than Olanzapine.

**Keywords:** Olanzapine, Lithium carbonate, Acute mania, Bipolar disorder

**Address:** Department of Psychiatry, Razi Hospital, Urmia, Iran    **Tel:** +984432722932

**Email:** dr.hamednia@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2015; 25(11): 987 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Assistant Professor, Psychiatry Department, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

<sup>2</sup> Assistant Professor, Psychiatry Department, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Psychiatry Department, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Epidemiology and Biostatistics Department, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran