

مقاله‌ی پژوهشی

تأثیر درمان ترکیبی گاباپنتین با لیتیوم در نوجوانان مبتلا به اختلال دوقطبی در یک کارآزمایی بالینی
دو سو کور تصادفی کنترل شده با دارونما

خلاصه

مقدمه: مطالعات درمان تک‌دارویی بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی با شروع زودرس، رضایت‌بخش نبوده و مطالعات درمان ترکیبی، اندک است. گزارشی در مورد نقش گاباپنتین در درمان اختلال دوقطبی بزرگسالان وجود دارد. مطالعه‌ی حاضر اثربخشی درمان ترکیبی گاباپنتین و لیتیوم را در نوجوانان مبتلا در مقایسه با دارونما بررسی کرده است.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونما در سال ۱۳۸۷-۱۳۸۸ تعداد ۳۱ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی ۱۷-۱۰ ساله به صورت متوالی و تصادفی در دو گروه مداخله‌ی درمانی لیتیوم و گاباپنتین (۱۶ نفر) و لیتیوم و دارونما (۱۵ نفر) قرار گرفتند. مطالعه در طول ۸ هفته انجام گرفت. دوز لیتیوم به تدریج تا سطح درمانی سرمی ۰/۸-۱/۱ میلی‌اکی‌والان بر لیتر و گاباپنتین تا ۴۰۰ میلی‌گرم افزایش یافت. پرسش‌نامه‌های مقیاس درجه‌بندی مانیای یانگ (YMRS)، افسردگی بک (BDI) و اضطراب هامیلتون (HARS) هر ۲ هفته یک بار تکمیل شده است. عوارض دارویی هر ۲ هفته یک بار، سطح سرمی لیتیوم هفتگی و وزن بیماران در ابتدا و انتهای پژوهش بررسی گردید. در تحلیل آماری از آزمون‌های تی و ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها: دو گروه از نظر نمره‌ی YMRS، BDI و HARS، در سطح پایه تفاوتی نداشتند. تفاوت نمره تا هفته‌ی هشتم در هر دو گروه معنی‌دار بود ($P < 0/05$) ولی میزان کاهش نمره‌ی پرسش‌نامه‌ها بین دو گروه معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: افزودن گاباپنتین به لیتیوم، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر تأثیر بر کاهش علائم مانیای افسردگی و اضطراب نسبت به دارونما ایجاد نکرد.

واژه‌های کلیدی: اختلال دوقطبی، گاباپنتین، نوجوان

نوشین پرورش

استادیار روان‌پزشکی کودک و نوجوان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، گروه روان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

*رزینا داوری آشتیانی

دانشیار روان‌پزشکی کودک و نوجوان، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، گروه روان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

شاهین آخوندزاده

استادعلوم اعصاب بالینی، مرکز تحقیقات روان-شناسی و روان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*مؤلف مسئول:

تهران، خیابان شهید مدنی، بیمارستان امام حسین (ع)، گروه روان‌پزشکی، کدپستی ۱۶۱۷۷۶۳۱۴۱

تلفن: ۰۹۱۲۳۸۸۵۰۳۴

rodavari@sbmu.ac.ir

تاریخ وصول: ۹۱/۱/۱۵

تاریخ تایید: ۹۱/۹/۱۳

پی‌نوشت:

این مطالعه منتج از پایان‌نامه‌ی دستیاری فوق تخصصی روان‌پزشکی کودک و نوجوان پس از تایید کمیته‌ی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران با کد IRCT201010172000N4 در سایت کارآزمایی‌های بالینی ثبت و با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم رفتاری این دانشگاه انجام شده و با منافع نویسندگان ارتباطی نداشته است. از همکاری شرکت کنندگان محترم در این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

Original Article

The efficacy of gabapentin as a combination treatment with lithium in adolescents with bipolar disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial

Abstract

There are not appropriate therapeutic responses for monotherapy in prepubertal or early onset bipolar disorder and a few controlled trials exist for combined therapy in them. Some studies have been conducted about the role of gabapentin in the treatment of bipolar disorder in adults. This study was designed to investigate the efficacy of combined gabapentin and lithium treatment in youths with bipolar disorder.

Materials and Methods: This is a randomized placebo-controlled clinical trial in 2009-2010. In an 8-week, 31 adolescents with diagnosis of bipolar disorder were randomized for treatment with lithium plus gabapentin (n=16) or lithium plus placebo (n=15). The dosages of lithium and gabapentin gradually increased to therapeutic serum level 0.8-1.1 meq per liter and 400 mg, respectively. The primary outcome measure was Young mania rating scale score (YMRS). Anxiety and depression were measured biweekly with Hamilton rating scale (HARS) and Beck depression inventory (BDI). The serum level of lithium and side effects evaluated weekly and biweekly respectively. Also patients were weighed at the beginning and the end of the study. The measures were analyzed using analysis of variance and student t-test.

Results: There were no significant differences between the two groups in YMRS, HARS and BDI scores at baseline. The differences in scores at any stage during the 8-week trial were significantly in both groups ($P < 0.05$) but there were not significant differences between the two groups.

Conclusion: Gabapentin as combination agent with lithium had not significant effects compared to placebo in reducing the symptoms of mania, depression and anxiety.

Keywords: Adolescent, Bipolar disorder, Gabapentin

Nooshin Parvareh

Assistant professor of child and adolescent psychiatry, Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences

*Rozita Davari-Ashtiani

Associated professor of child and adolescent psychiatry, Behavioral Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran

Shahin Akhondzadeh

Professor of clinical neuroscience, Tehran University of Medical Sciences, Psychiatry and Psychology Research Center, Tehran University of Medical Sciences

*Corresponding Author:

Postal code: 1617763141, Department of psychiatry, Imam Hossein Hospital, Shahid Madani St., Tehran, Iran

Tel: +989123885034

rodavari@sbmu.ac.ir

Received: Apr. 03, 2012

Accepted: Dec. 03, 2012

Acknowledgement:

This study was derivate from child and adolescent psychiatry dissertation and approved by research committee of Shahid Beheshti University of Medical Sciences. This study registered in www.irct.ir with code IRCT201010172000N4 and financially supported by Behavioral Sciences Research Center of Shahid Beheshti University of Medical Sciences. The authors had no conflict of interest with the results.

Vancouver referencing:

Parvareh N, Davari-Ashtiani R, Akhondzadeh Sh. The efficacy of gabapentin as a combination treatment with lithium in adolescents with bipolar disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Fundamentals of Mental Health* 2013; 15(1): 63-70.

مقدمه

اختلال دوقطبی با شروع زودرس و قبل از بلوغ، معمولاً مزمن شده و بدون دوره‌های مشخص و با میزان بالای مانیای مختلط تظاهر می‌کند (۱). سیر بیماری با شروع در این گروه سنی بدتر (۲) و با میزان بالای همبودی با اختلالات دیگر همراه است (۳)، بنابراین درمان مناسب، به موقع، موثر و کم‌خطر برای اختلال دوقطبی کودکان لازم است اما مطالعات کنترل‌شده‌ی دارویی در این زمینه اندک می‌باشند (۴).

در یک مطالعه‌ی کنترل‌شده روی درمان تک‌دارویی با لیتیم در مقایسه با دارونما در بیماران دوقطبی و وابسته به مواد نشان داده شد که ۴۶/۲ درصد بیماران به لیتیم پاسخ دادند که این میزان در مورد دارونما ۸/۳۰ درصد بود (۵). در پژوهش دیگر پاسخ به درمان تک‌دارویی والپروات سدیم، لیتیم و کاربامازپین در فاز مانیا و مختلط به ترتیب برابر ۵۳ درصد، ۳۸ درصد و ۳۸ درصد بوده که چندان رضایت‌بخش نمی‌باشد (۶). درمان ترکیبی دی‌والپرواکس و کوئتیاپین در یک مطالعه‌ی کنترل‌شده‌ی تصادفی دو سو کور در نوجوانان مبتلا به اختلال دوقطبی، میزان ۸۷ درصد پاسخ در مقابل ۵۳ درصد پاسخ به درمان ترکیبی با دی‌والپرواکس و دارونما را نشان داد (۷). مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که درمان تک‌دارویی با تثبیت‌کننده‌های خلقی در درازمدت روی بهبودی بیماران با شروع زودرس اختلال دوقطبی تأثیر ندارد. درمان چنددارویی برای بعضی از بیماران دوقطبی لازم است و به خوبی در نوجوانان تحمل می‌شود (۳).

از مشخصات دیگر اختلالات دوقطبی با شروع زودرس، همبودی بالای اختلالات اضطرابی است که سیر بیماری را بدتر می‌کند. درمان این اختلالات هم با داروهای ضد افسردگی منجر به عدم ثبات خلق در بیماران می‌شود (۸) که درمان را در این بیماران با مشکل مواجه می‌سازد.

گاباپنتین^۱ دارویی است که در اختلالات اضطرابی بزرگسالان شامل اختلال اضطراب منتشر و اختلال پانیک موثر است و در بزرگسالان به عنوان هیپنوتیک هم کاربرد

دارد (۳،۹،۱۰). اگر چه تأثیر ضد مانیای حاد با این دارو به اثبات نرسیده است ولی بعضی بیماران در مواردی که درمان‌های دیگر، موثر نبوده است از مصرف آن نتیجه گرفته‌اند (۱۱).

این دارو در سال ۱۹۹۳ به‌عنوان یک داروی مکمل در درمان صرع مقاوم به درمان، وارد بازار شد. آنالوگ گابا است و ممکن است تأثیراتی روی ناقلین عصبی گابا داشته باشد. شاخص درمانی بالایی داشته، در مقایسه با والپروات سدیم و کاربامازپین پروفایل عوارض آن خوش‌خیم است. مشکلات خونی یا کلیوی ایجاد نمی‌کند و پایش مرتب سطح سرمی احتیاج ندارد (۱۴-۱۲). گزارشی از تأثیر گاباپنتین در درمان اختلال قطبی بزرگسالان بر اساس گزارشات موردی، مرور پرونده‌ها و مطالعات باز وجود داشته است (۱۶،۱۵) ولی مطالعات کنترل‌شده، تأثیر گاباپنتین را رد کرده‌اند (۱۷،۱۸).

در مطالعه‌ی اوبروکیا^۲ و همکاران روی بزرگسالان مبتلا به اختلال دوقطبی مقاوم به درمان، تأثیر تک‌درمانی گاباپنتین با لاموتریزین مقایسه گردید. اگر چه تأثیر درمان تک‌دارویی گاباپنتین در مقایسه با دارونما تفاوتی نداشته است ولی در بیماران با سن کمتر و وزن پایه‌ی پایین‌تر موثرتر بوده است (۱۹). مطالعات موجود در نوجوانان، شامل گزارش موردی درمان یک پسر ۱۳ ساله با مانیای دوقطبی و اختلال بیش‌فعالی-نقص توجه با استفاده از گاباپنتین بود که به کاربامازپین اضافه شد. پاسخ به درمان، مناسب بوده و هیچ عارضه‌ی جدی گزارش نشد (۲۰). هم‌چنین گزارش موردی اضافه کردن ۴۰۰ میلی‌گرم گاباپنتین به ۳۰ میلی‌گرم متیل‌فنیدیت در یک پسر ۱۲ ساله مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-نقص توجه، اختلال یادگیری و اختلال دوقطبی نوع دو، در عرض سه هفته، منجر به ثبات خلقی واضح از نظر معلم، مادر و پزشک شد که در طول ۶ ماه هم ادامه یافت (۴،۵) ولی مطالعه‌ی کنترل‌شده برای ارزیابی تأثیر گاباپنتین در کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال دوقطبی وجود ندارد. لذا پژوهش حاضر تأثیر گاباپنتین به عنوان درمان تک‌میلی با لیتیم را در

^۲Obrocea^۱Gabapentin

ابزار جمع‌آوری اطلاعات:

الف- پرسش‌نامه‌ی مشخصات جمعیت‌شناختی: شامل سن، جنس، سطح تحصیلات، سابقه‌ی بستری در بیمارستان روان‌پزشکی و سابقه‌ی خانوادگی بستری در بیمارستان روان‌پزشکی بود.

ب- مصاحبه‌ی نیمه‌ساختار یافته‌ی *K-SADS* برای تشخیص اختلال دوقطبی و اسکیزوفرنیا، نوع و اپیزود آن که قبل از شروع درمان انجام گردید. روایی و پایایی نسخه‌ی فارسی آن برای ارزیابی و تشخیص اختلالات روان‌پزشکی کودکان، مورد قبول گزارش شده است (۲۲).

ج- پرسش‌نامه‌ی معیار مانیای یانگ^۳ (*YMRS*): مقیاسی است که توسط پزشک بعد از مصاحبه با نوجوان، والدین و در صورت امکان کارکنان بخش روان‌پزشکی تکمیل می‌شود و شامل ۱۱ آیتم است که در ۴ سطح نمره‌گذاری شده، برای هر سطح، تعریف مربوط به هر آیتم را دارد و دامنه‌ی تغییرات آن بین صفر تا ۶۰ می‌باشد. پایایی این آزمون در دامنه‌ی آن از ۰/۴۱ تا ۰/۸۵ و اعتبار آن نیز در مقایسه با آزمون مانیای پاترسون ۰/۸۹ و آزمون درجه‌بندی کلی مانیای ۰/۸۸ گزارش شده است. این آزمون، توانایی افتراق اختلال دوقطبی را از اختلال بیش‌فعالی-نقص توجه داشته و تا حدی نسبت به درمان با داروهای تثبیت‌کننده‌ی خلق، حساس است (۲۳).

د- پرسش‌نامه‌ی اضطراب هامیلتون^۴ (*HARS*): ۱۴ آیتم دارد که در ۵ سطح از صفر تا ۴ نمره‌گذاری می‌شود و برای آن ضریب همبستگی ۷۵ درصد و ضریب پایایی ۸۵ درصد گزارش شده است (۲۴).

ه- پرسش‌نامه‌ی افسردگی بک^۵ (*BDI*): اجزای شناختی، رفتاری، جسمانی و خلقی افسردگی را ارزیابی می‌کند، ابزار خودگزارشی است که ۲۱ آیتم دارد و در چهار سطح از صفر تا ۳ نمره‌گذاری می‌شود. ضریب آلفای کرونباخ و ضریب پایایی دونیمه‌سازی آزمون در ایران به ترتیب ۰/۸۷ و ۰/۸۴ گزارش شده است (۲۵).

کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلال دوقطبی در یک مطالعه‌ی دو سو کور تصادفی شاهد-دارونما مورد بررسی قرار داده است. هم‌زمان علایم اضطرابی، افسردگی و سیر پاسخ به درمان نیز در این بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی می‌باشد و در طول ۸ هفته بر روی بیماران نوجوان مبتلا به اختلال دوقطبی بستری در بخش روان‌پزشکی اطفال بیمارستان امام حسین (ع) تهران در سال ۸۸-۱۳۸۷ انجام یافت. این تحقیق در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره‌ی IRCT201010172000N4 ثبت شده و از کمیته‌ی اخلاق مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران مجوز اجرا گرفته است.

نمونه‌ی تحقیق شامل بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی ۱۰ تا ۱۷ ساله بود که جهت بستری به بخش روان‌پزشکی اطفال بیمارستان امام حسین (ع) به صورت متوالی مراجعه می‌نمایند. جهت رعایت اخلاق پژوهش از ولی یا قیم تمام نوجوانان ضمن توضیح روش و هدف اجرا، رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت گردید و ذکر شد که در هر زمان از پژوهش که مایل باشند با وجود بستری بودن می‌توانند نوجوان را از مطالعه خارج سازند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۱۰ تا ۱۷ سال، تشخیص اختلال دوقطبی یک یا دوقطبی غیر طبقه‌بندی شده^۱ (NOS) بر اساس مصاحبه‌ی *K-SADS*^۲ که مورد تایید دو روان‌پزشک قرار گرفته باشد، نمره‌ی بالای ۲۰ بر اساس معیار مانیای یانگ، قطع یا عدم مصرف هر گونه داروی موثر بر روان حداقل از دو هفته قبل از پژوهش و پر کردن فرم رضایت‌نامه توسط فرد مسئول همراه بیمار بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل وابستگی به مواد مخدر و سوءمصرف مواد و داروهای روان‌گردان در یک ماه قبل از شروع پژوهش، ضریب هوشی کمتر از ۷۰، ابتلا به بیماری‌های جسمی و عصبی عمده اعم از صرع بود.

^۳Young Mania Rating Scale

^۴Hamilton Anxiety Rate Scale

^۵Beck Depression Inventory

^۱Not Otherwise Specified

^۲Kiddies' Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version

معیارهای YMRS، BDI، HARS و CGI را کامل کردند و به طور تصادفی در یکی از گروه‌های درمانی لیتیوم با گاباپانتین (۱۶ نفر) یا لیتیوم با دارونما (۱۵ نفر) برای ۸ هفته قرار گرفتند. تفاوت آماری معنی‌داری در سن، جنس و میانگین نمرات چهار معیار فوق در سطح پایه بین دو گروه وجود نداشت. تغییرات از پایه برای دو گروه در CGI، BDI، HARS و YMRS بعد از ۸ هفته معنی‌دار بود ولی تفاوت بین دو درمان از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱). مقایسه‌ی CGI در پایه و هفته‌ی هشتم بین دو گروه معنی‌دار نبوده است، ولی مقایسه‌ی CGI در سطح پایه و هفته‌ی هشتم در هر دو گروه معنی‌دار بوده است (جدول ۱).

میزان بهبودی که معادل کاهش ۵۰ درصد نمره‌ی YMRS در ویزیت آخر (هفته‌ی ۸) در گروه گاباپانتین در ۱۴ مورد (۸۷/۵٪ موارد) و در گروه دارونما در ۱۲ مورد (۸۰/۸۰٪ موارد) مشاهده شد که تفاوت بین دو گروه با به‌کارگیری آزمون دقیق فیشر، معنی‌دار نبوده است ($P=0/65$). به ۱۲ نفر (۷۵٪) از گروه گاباپانتین و ۹ نفر (۶۰٪) از بیماران گروه دارونما به دلیل رفتارهای تهاجمی، پرخاشگری و بی‌قراری ریسپریدون (۳-۱ میلی‌گرم در روز) تجویز گردید.

تفاوت تجویز ریسپریدون بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/48$). ادامه‌ی درمان در هیچ‌یک از بیماران در دو گروه به دلیل عوارض دارویی قطع نشد.

در گروه گاباپانتین در مقایسه با دارونما خواب‌آلودگی در طی روز (۷ نفر در مقابل ۴ نفر)، گیجی (در ۳ نفر در مقایسه با ۱ نفر)، حالت تهوع (۵ نفر در مقایسه با ۱ نفر)، افزایش اشتها (۶ نفر در مقابل ۵ نفر)، بیشتر گزارش شده است.

اگر چه کاهش اشتها در گروه گاباپانتین بیشتر از گروه دارونما بوده است.

تفاوت میانگین وزن در پایه در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P=0/54$). (اگر چه تفاوت میانگین وزن در هفته‌ی هشتم در دو گروه معنی‌دار بوده است ($P=0/23$)). مقایسه‌ی میانگین میزان افزایش وزن در گروه گاباپانتین و گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P=0/389$) (جدول ۱).

و- پرسش‌نامه‌ی عوارض دارویی.

ز- معیار سنجش کلی بالینی^۱ (CGI): این معیار قبل از شروع درمان و در انتهای مطالعه ثبت شده است که از صفر (نامعلوم)، ۱ (عدم وجود بیماری)، ۲ (خیلی خفیف)، ۳ (خفیف)، ۴ (متوسط)، ۵ (قابل ملاحظه)، ۶ (شدید) و ۷ (خیلی شدید) درجه‌بندی می‌شود.

ح- تست آزمایشگاهی سطح سرمی لیتیوم به صورت هفتگی. در مجموع ۳۱ بیمار بر اساس معیارهای شمول وارد مطالعه شدند و بر اساس جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه لیتیوم+دارونما (۱۶ نفر) و لیتیوم+گاباپانتین (۱۵ نفر) قرار گرفتند. لیتیوم با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم شروع و بر اساس تحمل بیماران تا سطح سرمی ۰/۸-۱/۱ میلی‌اکی‌والان بر لیتر افزایش یافت. گاباپانتین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز شروع شده تا ۴۰۰ میلی‌گرم در هفته‌ی اول بالا برده شد. دارونما (قرص ساکاروز در جلد کپسول ایندومتاسین) که روزی ۲ بار شروع شده تا ۴ بار در روز در هفته‌ی اول افزایش یافت. در موارد شدید و وجود رفتارهای تهاجمی و سایکوز، قرص ریسپریدون ۳-۱ میلی‌گرم تجویز گردید.

پرسش‌نامه‌های مانیای یانگ، افسردگی بک و اضطراب هامیلتون در هفته‌های پایه، ۲، ۴، ۶، ۸ و پرسش‌نامه‌ی عوارض دارویی در هفته‌های ۲، ۴، ۶، ۸ تکمیل گردید. معیار سنجش کلی بالینی و وزن بیماران قبل از شروع درمان و در پایان پژوهش ثبت گردید. پاسخ به درمان، کاهش ۵۰ درصد در میزان معیار مانیای یانگ نسبت به حالت پایه ارزیابی شده است. در طول پژوهش، پژوهشگر ارزیابی‌کننده‌ی عوارض و تکمیل‌کننده‌ی فرم‌های پرسش‌نامه‌ها نسبت به نوع دارو بی‌اطلاع بوده است. تحلیل آماری اطلاعات نمونه‌های پژوهش انجام گردید. تغییرات نمره‌ی مقیاس‌ها در طول پژوهش با آزمون ANOVA و تغییرات وزن و معیار سنجش کلی بالینی بین دو گروه با استفاده از آزمون تی مقایسه گردید.

نتایج

فلوچارت خط سیر پژوهش در شکل ۱ نشان داده شده است. ۳۱ نوجوان (۲۴ دختر و ۷ پسر) ارزیابی پایه بر اساس

^۱Clinical Global Impression

جدول ۱- مقایسه‌ی نمره‌ی ابزارهای مورد سنجش در سطح پایه و هفته‌ی هشتم پژوهش روی شرکت‌کنندگان مبتلا به

اختلال دوقطبی تحت درمان ترکیبی لیتیوم با گاباپنتین یا دارونما

متغیر	لیتیوم-گاباپنتین	لیتیوم-دارونما	معنی‌داری ^۱ (سطح پایه) [*]	معنی‌داری ^۲ (هفته‌ی هشتم) [*]
جنسیت	۴/۱۲	۳/۱۲	-	-
میانگین سن (انحراف معیار) به سال	۱۵/۳±۱/۴۵	۱۴/۴±۱/۴	۰/۸۳۵	۰/۸۳۵
افزایش وزن (انحراف معیار) به کیلوگرم	۳/۹۳±۲/۶۶	۳/۴±۲/۸۶	۰/۳۸۹	۰/۳۸۹
پایه	۳۰±۵/۱۱	۳۱/۵۳±۴/۹	۰/۴۰۱	۰/۴۰۱
میانگین YMRS ^۳ (انحراف معیار)	۱۹/۲۵±۱۲/۸	۱۹/۱۳±۱۲/۶۳	۰/۹۸	۰/۹۸
میانگین BDI ^۴ (انحراف معیار)	۱۳/۸۱±۸/۰۳	۱۵/۷±۸/۹۶	۰/۵۰۶	۰/۵۰۶
میانگین HARS ^۵ (انحراف معیار)	۶/۳۸±۰/۷۲	۶/۱۳±۰/۶۴	۰/۳۳۳	۰/۳۳۳
میانگین وزن (انحراف معیار)	۵۰/۳۱±۹/۹۲	۵۰/۳۱±۱۳/۸۷	۰/۰۵۴	۰/۰۵۴
هفته‌ی هشتم				
سطح لیتیوم	۰/۸۵±۰/۲	۰/۷۷±۰/۲۵	۰/۷۳۴	۰/۴۶۱
میانگین YMRS (انحراف معیار)	۷/۱۳±۶/۳۴	۷/۹۳±۷/۴۵	۰/۵۳۵	۰/۷۲۷
میانگین BDI (انحراف معیار)	۶/۶۹±۹/۸	۵/۲±۵/۹	۰/۲۱۲	۰/۷۶۵
میانگین HARS (انحراف معیار)	۵/۸۱±۵/۹۷	۴/۴±۴/۷	۰/۳۴۲	۰/۸۲۵
میانگین CGI (انحراف معیار)	۲/۵۸±۱/۳۸	۲/۷۵±۱/۷۵	۰/۸۱۵	۰/۸۱۵
میانگین وزن (انحراف معیار)	۵۴±۱۰/۷۴	۶۳/۸۶±۱۱/۲۹	۰/۲۲۳	۰/۲۲۳
میانگین افزایش وزن (انحراف معیار)	۳/۹۳±۲/۶۶	۳/۰۴±۲/۸۶	۰/۳۸۹	۰/۳۸۹

۱: آزمون تی

۲: آزمون تی زوجی

(تاثیر زمان در هر گروه-تفاوت بین دو گروه)

۳: مقیاس مانیا یانگ

۴: پرسش‌نامه‌ی افسردگی بک

۵: مقیاس اضطراب هامیلتون

۶: معیار سنجش کلی بالینی

بحث

در این کارآزمایی بالینی، افزودن گاباپنتین به لیتیوم تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر تاثیر روی کاهش علائم مانیا، افسردگی و اضطراب نسبت به دارونما ایجاد نکرد. اگر چه در هر دو گروه، کاهش علائم از سطح پایه تا هفته‌ی هشتم در مورد نمره‌ی YMRS، BDI و HARS معنی‌دار بوده است، تفاوت نمره‌ی پرسش‌نامه‌ها و میزان بهبودی بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. به طوری که در گروه گاباپنتین ۱۴ (۸۷/۵٪) مورد و در گروه دارونما ۱۲ (۸۰٪) مورد بهبودی (کاهش ۵۰٪ علائم) داشته‌اند. میزان بهبودی از میزان ۴۰-۵۰ درصد گزارش شده در درمان تک‌دارویی با لیتیوم بالاتر است (۲۷،۲۶،۶،۵).

این مطالعه با نتایج مطالعات عدم تاثیر گاباپنتین در بیماران بزرگسال با اختلال دوقطبی در فاز حاد مانیا هم‌خوانی دارد (۱۱). در مطالعات روی افراد بزرگسال تاثیر گاباپنتین روی کاهش علائم اختلال اضطراب منتشر و علائم پانیک نشان داده شده است (۳، ۹، ۱۰) اگر چه پژوهش حاضر اختلالات اضطرابی را به تفکیک مورد بررسی قرار نداده است ولی در مجموع تاثیر گاباپنتین روی کاهش علائم اضطرابی با دارونما تفاوتی نداشته است. هیچ یک از افراد مورد مطالعه به دلیل عوارض دارو مطالعه را ترک نکردند. خواب‌آلودگی، گیجی، افزایش اشتها، تهوع در گروه گاباپنتین شایع‌تر از دارونما بوده که عوارض شایع گزارش شده با گاباپنتین را در مطالعات دیگر تایید می‌کند (۲۸).

مورد پژوهش، عدم افزایش دوز بالاتر از ۴۰۰ میلی گرم در مورد

گاباپنتین به دلیل گزارشاتی در مورد بروز پرفعالیتی و رفتارهای تهاجمی با دوز بالای دارو (۲۹)، عدم بررسی انواع اختلالات همراه به صورت هم‌بودی با اختلال دو قطبی و عدم انتخاب بیماران با میزان بالای اضطراب از محدودیت‌های پژوهش بوده است که ممکن است روی پاسخ به درمان، تاثیر گذاشته باشد و می‌تواند در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه گیری

در این کارآزمایی بالینی افزودن گاباپنتین به لیتیوم، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر تاثیر روی کاهش علائم مانیا، افسردگی و اضطراب نسبت به دارونما ایجاد نکرد که این نتیجه با مطالعات مشابه در گروه سنی بزرگسال، نزدیک است.

وجود این که تفاوت میانگین وزن دو گروه در هفته‌ی هشتم معنی‌دار بوده است، میانگین تغییر وزن از پایه تا هفته‌ی هشتم بین دو گروه معنی‌دار نبوده است. افزایش وزن در هر گروه با عارضه‌ی افزایش وزن به همراه لیتیوم قابل توجه است.

پژوهش‌های گذشته شامل گزارشات موردی و مطالعات باز بر روی بیماران مقاوم به درمان و به صورت درمان تک‌دارویی با گاباپنتین در این گروه سنی بوده است. پژوهش حاضر اولین مورد بررسی تاثیر گاباپنتین در یک مطالعه‌ی دو سو کور شاهد-دارونمای تصادفی در نوجوانان مبتلا به اختلال دو قطبی می‌باشد که عدم تاثیر آن در فاز حاد اختلال با نتایج مشابه این اختلال در بزرگسالان منطبق است. نتیجه‌ی این پژوهش می‌تواند برای سئوالات متعدد مطرح شده در پژوهش‌های قبلی مثل احتمال تاثیر در بیماران با سن کمتر و احتمال تاثیر گاباپنتین به صورت درمان ترکیبی، پاسخی داشته باشد. با این حال تعداد کم نمونه‌ی

References

- Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Nickelsburg MJ, Williams M. Phenomenology and longitudinal course of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. In: Geller B, Delbello MP. (editors). Bipolar disorder in childhood and early adolescence. New York: Guilford; 2003: 25-50.
- Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67: 45-59.
- Smarty S, Findling RL. Psychopharmacology of pediatric bipolar disorder: A review. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191: 39-54.
- Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 539-47.
- Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 171-8.
- Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 713-20.
- Delbello, M. P., Schwiers, M. L., Rosenberg, H. L. & Strakowski, S. M. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1216-23.

8. Dineen Wagner K. Bipolar disorder and comorbid anxiety disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(Suppl 1): 16-20.
9. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Bennett M. Antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders: Role in therapy. *Drugs* 2004; 64: 2199-220.
10. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: A critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 263-72.
11. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of psychiatry*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 1-15, 561.
12. Kelly KM. Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 139-44.
13. Frye M, Ketter AT, Osuch EA, Kimbrell TA, Speer AM, Dunn RM, et al. Gabapentin and lamotrigine monotherapy in mood disorder: An update. *Proceeding of the American Psychiatric Association Annual Meeting*. USA, 1998: 150.
14. Vieta E, Manuel Goikolea J, Martinez-Aran A, Comes M, Verger K, Masramon X, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 473-7.
15. Altshuler LL, Keck PE Jr, McElroy SL, Suppes T, Brown ES, Denicoff K, et al. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1999; 1: 61-5.
16. Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 261-4.
17. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group*. *Bipolar Disord* 2000; 2: 249-55.
18. Williams JW Jr, Ranney L, Morgan LC, Whitener L. How reviews covered the unfolding scientific story of gabapentin for bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 279-87.
19. Obrocea GV, Dunn RM, Frye MA, Ketter TA, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. Clinical predictors of response to lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory affective disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 253-60.
20. Soutullo CA, Casuto LS, Keck PE Jr. Gabapentin in the treatment of adolescent mania: A case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8: 81-5.
21. Hamrin V, Bailey K. Gabapentin and methylphenidate treatment of a preadolescents with attention deficit hyperactivity disorder and bipolar. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11(3): 301-9.
22. Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Yazdanshenas A. Psychometric properties of the Farsi translation of the kids' schedule for affective disorders and schizophrenia-present and lifetime version. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 10.
23. 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: 179-90.
24. Mohammadi MR, Mesgarpour B, Samini Izadian E. [Psychology and psychopharmacology tests in children and adolescents]. 1st ed. Tehran: Taymourzadeh; 1991. (Persian)
25. Rajabi G. [Factor analysis of beck depression inventory (BDI) on university students]. *Journal of education sciences and psychology of Shahid Chamran University* 2001; 3(4): 25-59. (Persian)
26. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 213-35.
27. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 846-71.
28. Carta MG, Hardoy MC, Hardoy MJ, Grunze H, Carpiello B. The clinical use of gabapentin in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord* 2003; 75: 83-91.
29. Davanzo PA, McCracken JT. Mood stabilizers in the treatment of juvenile bipolar disorder. *Advances and controversies*. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9: 159-82.