مجله دانشگاه علوم پزشکی جیرفت

سال ۳ (۱)، خرداد ۱۳۹۶، صفحه ۱۱-۱

مقاله پژوهشی

مقایسه تأثیرات شناختی لیتیوم با والپروات در مانیای حاد

مهین اسلامی شهربابکی[۱]، شهرزاد مظهری[۱]، فرزانه جهانبخش[۲*]

[۱] دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

[۲*] استادیار، گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

چکیده

مقدمه: نقایص شناختی یکی از عوامل مؤثر در درمان، پیش‌آگهی و کیفیت زندگی بیماران دوقطبی هستند. در مطالعه حاضر تأثیرات شناختی لیتیوم و والپروات سدیم که به‌عنوان داروهای خط اول در درمان این اختلال استفاده می‌شوند با یکدیگر مقایسه شدند

روش کار: شرکت‌کنندگان در مطالعه شامل ۹۰ بیمار بستری در بیمارستان شهید بهشتی کرمان (۴۰ نفر تحت درمان با لیتیوم) واجد معیارهای DSM-IV-TR برای دوره مانیای حاد بودند. این بیماران توسط روان‌پزشکانی غیر از نویسندگان مقاله تحت درمان دارویی قرار گرفتند. عملکرد شناختی توسط آزمون‌های شناختی شامل آزمون سیالی کلام (حروف و معنایی)، آزمون یادگیری کلامی شنیداری، آزمون فراخنای ارقام رو به عقب، آزمون جایگزینی نماد ارقام و آزمون ساخت دنباله قبل از درمان و ۳ هفته پس از آن مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: عملکرد شناختی در تمامی بیماران تحت درمان بهبود پیدا کرد و دو گروه از این نظر تفاوتی با هم نداشتند($p=0.6$). هیچ یک از متغیرهای دموگرافیک به‌جز جنسیت تأثیر معناداری روی عملکرد شناختی بیماران نداشت؛ عملکرد زنان در آزمون مربوط به حافظه در جریان بهتر از مردان بود. ($p=0/004$).

نتیجه‌گیری: تأثیرات مثبت لیتیوم و والپروات سدیم در کنترل علائم خلقی و سایکوتیک منجر به بهبود عملکرد شناختی بیماران مبتلا به فاز مانیای حاد می‌شود.

کلید واژه‌ها : عملکرد شناختی- لیتیوم- والپروات سدیم

اطلاعات مقاله

دریافت : ۱۳۹۵/۰۳/۳۱

پذیرش : ۱۳۹۵/۱۲/۱۶

***مولف مسئول**

فرزانه جهانبخش

ایران، کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده پزشکی، گروه روانپزشکی.

تلفن: ۰۹۱۳۳۹۸۹۷۸۹

پست الکترونیک:

f_jahanbakhsh83@yahoo.com

Journal of Jiroft University of Medical Sciences

Vol. 3, No. 1, June 2017, P.1-11

Original Article

Comparison Cognitive Effects of Lithium and Sodium Valproate in Acute Mania

Mahin Eslami Shahrbabaki[1], Shahrzad Mazhari[1], Farzaneh Jahanbakhsh[2*]

[1]Associated Professor- Neuroscience Research Centre, Institute of Neuropharmachology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

[2*]Assistant Professor- Department of Psychiatry, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Abstract

Introduction: Cognitive functioning is one of the effective factors in treatment, progression, prognosis and quality of life in bipolar patients. In the present study, cognitive effects of lithium and valproate which used as first line treatment for bipolar disorder were compared.

Methods: 90 patients meeting DSM-IV-TR criteria for acute mania were selected with easy sampling. Diagnosis of acute mania was established by clinical interview. From patients,40 were on treatment with lithium and 50 on valproate by another psychiatrist without interference of researchers. All patients were evaluated by Young Mania Rating Scale(YMRS), Clinical Global Impression(CGI) and cognitive assessment was done through these tests: letter and semantic Controlled Oral Word Association Test(COWAT), Rey Auditory Verbal Learning Test(RAVELT), Backward Digit Span Subset(BWDST), Symbol Digit Modalities Test(SDMT) and Trial Making Test(TMT) before the beginning of treatment and 3weeks later.

Results: All patients showed improvement in cognitive functioning with no significant difference between two groups($p=0.6$). Women on lithium showed better function in working memory($p=0.02$) and processing speed($p<0.001$) than men. YMRS and CGI numbers were decreased significantly however the difference between two groups was not significant.

Conclusion: Benefits of lithium and sodium valproate in short term treatment of acute mania significantly more than their adverse cognitive effects. The positive effect of these drugs on control of psychotic and affective symptoms lead to improvement of cognitive statement in these patients without significant difference between lithium and valproate.

Keywords: cognitive functioning, lithium, sodium valproate

Article Info

Received: Jun. 20, 2016

Accepted: Mar. 06, 2017

[*]**Corresponding Author:**
Farzaneh Jahanbakhsh
Department of Psychiatry, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Tel: 09133959789

Email:
f_jahanbakhsh83@yahoo.com

Vancouver referencing:
Eslami Shahrbabaki M, Mazhari S, Jahanbakhsh F. Comparison Cognitive Effects of Lithium and Sodium Valproate in Acute Mania. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences* 2017; 3(1): 1-11.

مقدمه

اختلال دوقطبی یک اختلال روان‌پزشکی شدید و مزمن است که حدود ۲ درصد از جمعیت بزرگ‌سال را درگیر می‌کند (۱) و موجب نقایص قابل توجهی در حیطه‌های مختلف زندگی بیماران می‌شود. یکی از جنبه‌های این اختلال که در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده اختلال عملکرد شناختی است که در تمام فازهای آن دیده می‌شود (۲). مطالعات نشان داده‌اند که چگونگی عملکرد بیماران در حیطه‌های شناختی می‌تواند پیشگویی‌کننده میزان بهبود عملکردی آن‌ها باشد (۳). در واقع نقص عملکرد شناختی جزئی از اختلال دوقطبی است که با زندگی مستقل، فعالیت‌های اجتماعی، شغل، ازدواج و دیگر جنبه‌های زندگی بیماران تداخل می‌کند (۱،۳). برای درمانگران هنوز نامعلوم است که این نقایص شناختی ناشی از عوارض داروها یا باقی ماندن علائم تحت آستانه‌ای است یا یک جنبه درون‌زاد از خود بیماری می‌باشد (۴).

درمان دارویی بخش اصلی درمان اختلال دوقطبی است و تأثیر آن روی عملکرد شناختی مثل یک شمشیر دولبه است؛ چون از یکسو با درمان سایکوز و علائم خلقی موجب بهبود عملکرد شناختی می‌شود و از سوی دیگر عوارض شناختی خاص خود را دارد (۵). لیتیوم و والپروات سدیم پرمصرف‌ترین داروهای تثبیت‌کننده خلق هستند و در راهنماهای درمانی دوقطبی هم به‌صورت درمان تک دارویی و هم در ترکیب با آنتی سایکوتیکها در خط اول مانیای حاد توصیه شده‌اند (۶). شواهد متناقضی در مورد تأثیر لیتیوم بر عملکرد عصبی شناختی بیماران دوقطبی وجود دارد. کندی سایکوموتور، اختلال در توجه و حافظه کوتاه مدت در مصرف طولانی مدت لیتیوم گزارش شده است (۷) و اختلال حافظه کلامی و سرعت سایکوموتور به دنبال قطع لیتیوم بهبود پیدا کرده‌اند (۸). نتایج متاآنالیز انجام شده توسط وینگو و همکاران در سال ۲۰۰۹ (۹) نشان داد که لیتیوم تأثیرات منفی اندکی روی یادگیری کلامی فوری و حافظه و تأثیرات نامطلوب متوسطی روی عملکرد سایکوموتور دارد. از طرف دیگر سایر مطالعات تأثیر منفی لیتیوم روی عملکرد شناختی بیماران را نشان نداده‌اند (۱۰،۱۱). علاوه بر این اخیراً نیز شواهدی به نفع تأثیرات محافظت‌کننده لیتیوم در بیماران دوقطبی و بروز کمتر آلزایمر در بیماران درمان شده با لیتیوم در مقایسه با آن‌ها که تحت درمان با لیتیوم نبوده‌اند گزارش شده است (۱۲).

مطالعاتی که تأثیر والپروات را روی عملکرد شناختی مورد بررسی قرار داده‌اند نیز نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند. نتایج تعدادی از مطالعات نشان‌دهنده عدم تأثیر منفی شناختی والپروات بوده است (۱۳،۱۴)؛ در حالی که گولدبرک و بوردیک (۲۰۰۱) تأثیرات منفی اندک والپروات را روی یادگیری، توجه، حافظه و سرعت سایکوموتور گزارش کرده‌اند (۱۵). از سوی دیگر مطالعات متعدد تأثیرات منفی والپروات بر حیطه‌های مختلف شناختی از جمله یادگیری، حافظه، توجه و سرعت سایکوموتور را بدتر از ضد تشنج‌های جدید گزارش کرده‌اند (۱۶،۱۷). یک سری مطالعات نیز به مقایسه تأثیر لیتیوم و والپروات بر عملکرد شناختی بیماران پرداخته‌اند برای مثال متاآنالیز انجام شده توسط تورس و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که عملکرد شناختی بیماران تحت درمان با والپروات در حیطه‌های حافظه کلامی و سرعت پردازش اطلاعات به‌صورت معنی‌داری ضعیف‌تر از بیماران تحت درمان با لیتیوم می‌باشد (۱۸). از سوی دیگر اختلال حافظه مشابه هم در بیماران درمان شده با لیتیوم و والپروات گزارش شده است (۱۷). با توجه به مصرف گسترده لیتیوم و والپروات تعیین تأثیرات این داروها روی عملکرد شناختی بیماران اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد. مطالعات در این زمینه اغلب در بیماران با وضعیت خلقی طبیعی که تحت درمان دارویی طولانی مدت بوده‌اند انجام شده و نتایج متناقضی را نیز گزارش کرده‌اند؛ مطالعه حاضر با هدف مقایسه

تأثیر کوتاه مدت این دو دارو بر عملکرد شناختی بیماران دوقطبی در فاز حاد مانیا که تحت درمان با لیتیوم یا والپروات سدیم بودند انجام شد

روش کار

در این مطالعه مقطعی که در بازه زمانی اردیبهشت ماه ۹۳ تا اردیبهشت ۹۴ انجام شد از بین بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی که در فاز مانیای حاد در بیمارستان شهید بهشتی کرمان بستری شده بودند ۹۰ بیمار وارد مطالعه شدند و از این تعداد ۴۰ نفر در گروه لیتیوم و ۵۰ نفر در گروه والپروات قرار گرفتند. ورود و خروج بیماران در مطالعه آزاد بود. به همه بیماران قبل از ورود به مطالعه در مورد نحوه انجام پژوهش توضیح داده می‌شد و رضایت‌نامه کتبی اخذ شده در پرونده ایشان درج می‌گردید. درمان بیماران توسط روان‌پزشکانی غیر از نویسندگان مقاله انجام می‌شد و از این‌رو انجام پژوهش تأثیری در سیر درمان بیماران نداشت.

تشخیص اختلال بر اساس معیارهای DSM-IV-TR و با مصاحبه بالینی توسط دو روان‌پزشک تأیید می‌شد. این بیماران حداقل تحصیلات پنجم ابتدایی و سن بین ۱۸-۵۰ سال داشتند و حداقل ۴ هفته قبل از ورود به مطالعه تحت درمان با تثبیت‌کننده خلق نبودند. بیمارانی که هم ابتلایی جسمی یا عصبی عمده‌ای داشتند که شناخت را تحت تأثیر قرار می‌داد و نیز بیمارانی که در ۶ ماه گذشته تحت درمان با ECT قرار گرفته بودند یا در یک ماه گذشته مصرف الکل یا مت آمفتامین داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. این بیماران بدون دخالت نویسندگان و توسط سایر درمانگران تحت درمان با لیتیوم یا والپروات سدیم قرار گرفتند؛ و در مدت مطالعه فقط یکی از دو تثبیت‌کننده خلق فوق را دریافت می‌کردند. برای تمام بیماران قبل از شروع درمان (در ۳ روز اول بستری) و پس از درمان (۳ هفته بعد) تست‌های شناختی، مانی‌ای یانگ و تست ارزیابی کلی بالینی (CGI) انجام شد. مقیاس شدت مانیای یانگ شامل ۱۱ آیتم می‌باشد و از ۰ تا ۴۴ نمره‌گذاری می‌شود. پرسشنامه مانیای یانگ به گونه‌ای طراحی شده است که ارزیاب پس از انجام مشاهدات بالینی به تعیین وجود و شدت علائم مانیا در بیمار بپردازد. ضریب روایی تشخیصی آن برابر با ۰,۸۴ و حساسیت ۹۸,۴ درصد و ویژگی ۹۸,۴ درصد دارد. (۵۸) تست ارزیابی کلی بالینی شامل ۳ آیتم است که شدت بیماری، بهبود کلی و میزان پاسخ درمانی را می‌سنجد. این تست بر اساس مقیاس لیکرت برای تعیین شدت کلیه اختلالات روان‌پزشکی قابل استفاده است و علاوه بر آن مواردی مثل میزان بهبودی و عوارض دارویی را نیز می‌سنجد. برای هر آیتم نمره ۰ تا ۷ در نظر گرفته شده و ارزیاب بر اساس مشاهدات بالینی به تکمیل آن می‌پردازد. میانگین نمرات کسب شده در سه آیتم این تست جهت مقایسه وضعیت بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد. تست‌های شناختی در یک اتاق ساکت انجام شد و شامل موارد زیر بودند: جهت بررسی روانی کلام و عملکرد اجرایی از آزمون سیالی کلام (حروف و معنایی) Controlled oral word association test (COWAT) استفاده شد. در این تست از فرد خواسته می‌شود تا در مدت ۶۰ ثانیه هر تعداد کلمات که با حروف «پ، م، ک» شروع می‌شود را بگوید. همچنین از فرد خواسته می‌شود تا در مدت ۶۰ ثانیه هر تعداد میوه که می‌تواند نام ببرد. نمره فرد بر اساس تعداد موارد ذکر شده می‌باشد. جهت بررسی حافظه در جریان از آزمون فراخنای ارقام رو به عقب Backward Digit Span Subtest (BWDST) استفاده شد. در این تست یک لیست از سری‌های تصادفی از اعداد با سرعت هر عدد ۱ ثانیه برای شرکت‌کننده خوانده می‌شود. تست با خواندن یک سری ۳ عددی شروع می‌شود و از فرد خواسته می‌شود تا اعداد خوانده شده را به‌صورت معکوس بازگو کند. سری اعداد افزایش میابد تا هنگامی‌که فرد در دو کوشش متوالی دچار اشتباه شود. تعداد موارد صحیح ثبت می‌شود. برای بررسی حافظه کلامی از آزمون یادگیری کلامی شنیداری ری (RAVELT) Ray Auditory Verbal Learning Test استفاده شد. در این تست یک لیست حاوی ۲۰ کلمه برای فرد خوانده می‌شود.

سپس از شرکت‌کننده خواسته می‌شود که هر تعداد کلمات که به خاطر می‌آورد تکرار نماید (حافظه فوری). این تست ۵ مرتبه تکرار می‌شود و تعداد کلمات به خاطر آورده شده ثبت می‌گردد. برای بررسی سرعت پردازش اطلاعات از آزمون جایگزینی نماد ارقام Symbol Digit Modalities Test (SDMT) استفاده شد. این تست شامل اعداد ۱-۹ است که برای هر کدام علامت خاصی در نظر گرفته شده است. به بیمار آموزش داده می‌شود که داخل جدول، زیر هر عدد علامت خاص مربوط به آن را وارد نماید. مدت آزمون ۹۰ ثانیه و حداکثر نمره آن ۹۳ است. برای بررسی توجه از آزمون ساخت دنباله Trail Making Test (TMT) استفاده شد. این تست از دو بخش تشکیل می‌شود: TMT-A که شرکت‌کننده باید یک سری از اعداد (۱-۲۵) را به ترتیب توسط یک خط به یکدیگر متصل کند و TMT-B که لازم است یک سری از اعداد و حروف به‌صورت متناوب توسط یک خط به یکدیگر متصل شوند. زمان لازم جهت تکمیل تست‌ها ثبت می‌گردد.

جهت مقایسه متغیرهای زمینه‌ای و کلینیکی کمی بین دو گروه از آزمون تی مستقل و جهت مقایسه متغیرهای کیفی از کای دو استفاده شد. همچنین جهت مقایسه تأثیر درمان بر عملکرد شناختی از تست مانکوا استفاده شد که در آن نمرات آزمون‌های شناختی ۳ هفته پس از درمان به‌عنوان متغیرهای وابسته و گروه‌های درمانی و جنسیت به‌عنوان متغیر مستقل و نمرات آزمون‌های شناختی قبل از درمان به‌عنوان فاکتور مخدوش‌کننده وارد آنالیز شدند.

یافته‌ها

جدول شماره ۱ نشان‌دهنده خصوصیات دموگرافیک و بالینی افراد شرکت‌کننده در مطالعه می‌باشد.

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک و بالینی

متغیرها	گروه لیتیوم		گروه والپروات		p-value
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سن (سال)	۳۶/۴	۹/۳	۳۳	۹/۷	۰/۰۹
سطح تحصیلات (سال)	۹/۰۲	۳/۱	۸/۷	۲/۶	۰/۵۲
سن شروع بیماری (سال)	۲۸/۵	۶/۸	۲۶/۵	۷/۶	۰/۵۶
مدت زمان کلی بیماری (ماه)	۹۴/۵	۸۴/۸	۷۸/۳	۷۷/۹	۰/۳۵
تعداد دفعات بستری	۲/۶	۱/۹	۳/۱	۲/۵	۰/۲۷
مدت زمان بدون علامت بودن (ماه)	۲۵/۳	۴۵/۲	۱۷/۸	۲۲/۶	۰/۲۵
دوز معادل کلرپرومازین	۲۶۹/۲	۶۱/۳	۳۰۶/۴	۱۰۶/۷	۰/۳۷

بر اساس یافته‌های جدول ۱ شاخص‌های دموگرافیک در دو گروه درمان از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با هم ندارند (All P>0.05). همچنین سطح سرمی متوسط لیتیوم mg/dl ۰/۸۶ (۰/۰۷=انحراف معیار) و دوز متوسط والپروات سدیم ۸۴۶mg (۲۴۴/۲۹=انحراف معیار) بود. دو گروه از نظر دوز آنتی کولینرژیک دریافتی نیز با هم تفاوتی نداشتند (P=۰/۲۱۳)؛ اما بر اساس آزمون کای دو جنسیت در دو گروه درمان با هم متفاوت است (P=0.003). در گروه لیتیوم ۱۹ نفر (۴۷ درصد) و در گروه والپروات ۳۹ نفر (۷۸ درصد) از شرکت‌کنندگان مرد بودند؛ بنابراین برای بررسی اثر احتمالی جنسیت بر نتایج درمان این متغیر نیز به‌عنوان متغیر مستقل در نظر گرفته شده است. تقریباً تمام شرکت‌کنندگان در مطالعه تحت درمان ترکیبی با آنتی سایکوتیک و تثبیت‌کننده خلق بودند. میزان آنتی سایکوتیک دریافتی هر گروه بر اساس دوز معادل کلرپرومازین محاسبه شد و سپس دو گروه از این نظر

مورد مقایسه قرار گرفتند که تفاوت دو گروه از لحاظ دوز آنتی سایکوتیک دریافتی معنی‌دار نبود (P=0.37).

جدول شماره ۲ به‌منظور بررسی اثر درمان بر علائم بالینی، نمرات مانیای یانگ و CGI قبل و بعد از درمان را در افراد شرکت‌کننده نشان می‌دهد. دو گروه تفاوت معنی‌داری در شروع درمان و ۳ هفته بعد از درمان در متغیرهای فوق نداشتند؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت دو روش درمان در کاهش نشانه‌های بیماری و سطح عملکرد مشابه هم عمل کرده‌اند.

جدول ۲: نمرات مانیای یانگ و CGI

آزمون	گروه لیتیوم		گروه والپروات		p-value
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
مانیای یانگ (قبل از درمان)	۲۱/۳	۴/۳	۲۱/۵	۴/۸	۰/۵۳
مانی‌ای یانگ (سه هفته بعد از درمان)	۹/۲	۲/۵	۹	۳/۰	۰/۷۴
CGI(قبل از درمان)	۴/۶	۰/۵	۴/۷	۰/۶	۰/۹۰
CGI(سه هفته بعد از درمان)	۸/۹	۳/۷	۹/۱	۳/۹	۰/۷۶

جهت بررسی تأثیر درمان بر عملکرد شناختی بیماران آزمون مانکوا پس از حذف اثر نمرات عملکردهای شناختی ابتدای درمان، نشان داد که نمرات آزمون‌های شناختی سه هفته پس از درمان در دو گروه درمان مشابه هم می‌باشد و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری ندارند (جدول ۳). همچنین آزمون آنکوا نشان داد نمرات آزمون شناختی ۳ هفته پس از درمان در زنان و مردان مشابه هم می‌باشد تنها در مورد آزمون فراخنای ارقام رو به عقب نمرات کسب شده از زنان بیشتر از مردان است و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است (p=۰/۰۰۴). علاوه بر این آزمون مانکوا نشان داد اثر متقابل گروه درمان و جنسیت در هیچ‌یک از نمرات عملکرد شناختی سه هفته پس از درمان معنی‌دار نمی‌باشد (all p>0.05).

جدول شماره ۳: نمرات آزمون شناختی ۳ هفته پس از درمان در دو گروه درمان

آزمون شناختی	گروه لیتیوم	گروه والپروات	p-value
سیالی کلام (معنایی)	۱۵/۷۹۸±۰/۵۱۴	۱۵/۷۵۹±۰/۵۶۶	۰/۹۶۰
سیالی کلام (حروف)	۳۰/۷±۱/۰۲۲	۲۸/۷۷۷±۱/۱۲۴	۰/۲۱۵
یادگیری کلامی شنیداری ری	۱۳/۹۷۴±۰/۴۳۶	۱۳/۷۴۹±۰/۴۸۰	۰/۷۳۲
فراخنای ارقام رو به عقب	۳/۷۱۱±۰/۱۵۴	۴/۰۱۸±۰/۱۷۰	۰/۱۹۰
جایگزینی نماد ارقام	۲۴/۰۳۰±۰/۷۷۵	۲۳/۰۶۶±۰/۸۵۲	۰/۴۱۰
ساخت دنباله (A)	۷۴/۴۱۵±۳/۶۸۲	۸۰/۵۵۳±۴/۰۴۹	۰/۲۷۱
ساخت دنباله (B)	۱۷۶/۲۵۳±۶/۶۵۳	۱۸۳/۷۷۶±۷/۳۱۵	۰/۴۵۴

بحث

در این مطالعه عملکرد شـــناختی بیماران تحت درمان با لیتیوم و والپروات سـدیم در فاز مانیای حاد مورد بررســی قرار گرفت. یافته مهم ما در این مطالعه بهبود عملکرد شـــناختی تمامی بیماران شرکت‌کننده، بدون تفاوت معنادار بین دو گروه اسـت. بهبود عملکرد شـناختی بیماران تحت درمان با لیتیوم در حافظه کلامی طولانی مدت (۱۹) و یادگیری (۲۰) در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است. افزایش حجم هیپوکامپ (۲۱) که می‌تواند ناشـــی از تأثیرات نوروپروتکتیو و نوروژنزیز لیتیوم در هیپوکامپ باشد (۲۲) در توجیه این موضوع دخیل دانسته شده است. تا آنجا که ما میدانیم در مورد والپروات تاکنون گزارشی از بهبود عملکرد شـــناختی بیماران دوقطبی در دســـت نیســـت. اگرچه گزارشـــاتی از تأثیر مثبت این دارو بر ســـرعت پردازش اطلاعات و توجه در بیماران اپی لپتیک منتشر شده است (۲۳). برای والپروات نیز خواص نوروپروتکتیو (۲۴) و آنتی اکسیدانی محیطی و مرکزی (۲۵) ذکر شده که ممکن است توجیه‌کننده تأثیرات مثبت شناختی آن باشند.

جدول شماره٤: نمرات آزمون شناختی ۳ هفته پس از درمان بر اساس جنسیت

آزمون شناختی	مردان	زنان	p-value
سیالی کلام (معنایی)	۱۵/۵۹۳±۰/۴۷۶	۱۵/۹۶۳±۰/۶۴۸	۰/۶۶۵
سیالی کلام (حروف)	۳۰/۳۹۷±۰/۹۴۶	۲۹/۰۷۹±۱/۲۸۸	۰/۴۳۸
یادگیری کلامی شنیداری ری	۱۳/۴۵۱±۰/۴۰۴	۱۴/۲۷۲±۰/۵۵۰	۰/۲۵۹
فراخنای ارقام رو به عقب	۳/۴۸۲±۰/۱۴۳	۴/۲۴۸±۰/۱۹۴	۰/۰۰۴
جایگزینی نماد ارقام	۲۲/۸۵۷±۰/۷۱۷	۲۴/۲۳۹±۰/۹۷۶	۰/۲۸۴
ساخت دنباله (A)	۷۹/۰۹۳±۳/۴۰۶	۷۵/۸۷۵±۴/۶۴۰	۰/۵۹۹
ساخت دنباله (B)	۱۷۸/۹۴۲±۶/۱۵۴	۱۸۱/۰۸۷±۸/۳۸۳	۰/۸۴۶

برخلاف مطالعه ما مطالعات متعددی تأثیرات منفی شـناختی لیتیوم و والپروات سـدیم را در بیماران دوقطبی نشـان داده‌اند (۱۵،۱۷،۲۶،۲۹). تمام این مطالعات تأثیر شـــناختی داروها را در درمان طولانی مدت (میانگین ۴۷ ماه) و در بیماران یوتایمیک مورد بررســـی قرار داده‌اند؛ اما مطالعه حاضـــر تأثیر کوتاه مدت دو داروی خط اول درمان اختلال دوقطبی را در فاز مانیای حاد مورد بررســی قرار داده اســت. با توجه به نتایج مطالعه ما به نظر می‌رســد که بیماران در کوتاه مدت، بیشــتر از آنچه از عوارض منفی شـــناختی داروها آســیب ببینند، از نتایج مثبت داروها در کنترل علائم خلقی و ســـایکوز که منجر به بهبود وضـعیت شـناختی می‌شـود سـود می‌برند. کاهش واضح نمرات مانیای یانگ و CGI در هر دو گروه نشـان‌دهنده کنترل علائم بیماران است.

مطالعات دیگر نیز تأییدکننده این مطلب هستند که مدت زمان مواجهه با لیتیوم در مقایســـه با غلظت ســـرمی آن اهمیت بیشـتری در تأثیرات منفی شـناختی آن دارد (۹،۳۰)؛ اگرچه در مورد والپروات سدیم به نظر می‌رسد که تأثیرات منفی شناختی وابســـته به دوز باشـــند (۱۷،۳۱). مدت زمان کوتاه مواجهه با داروها در مطالعه ما نیز ممکن است در عدم تأثیر منفی شناختی داروها نقش داشته باشد.

علیرغم مطالعات متعدد و از جمله بررسـی سـیسـتماتیکی که اخیراً انجام شده (۳۲) و تأثیرات شناختی کلی لیتیوم را بهتر

از والپروات گزارش کرده است؛ مطالعه انجام شده توسط سنتورک و همکاران (۱۷) مانند مطالعه ما، عملکرد شناختی بیماران درمان شده با لیتیوم و والپروات را مشابه گزارش کرده است.

در هر حال مطالعات بیشتری برای بررسی تأثیرات کوتاه مدت این داروها روی عملکرد شناختی بیماران جهت تأیید یافته‌های مطالعه حاضر لازم است. اگرچه دو گروه از نظر تمام ویژگی‌های دموگرافیک همسان‌سازی شده بودند ولی بیماران مانیک بستری شده در فاصله زمانی پژوهش اغلب مذکر بودند (۶۴ درصد) که با مطالعه انجام شده توسط گلدبرگ و همکاران که شیوع بالاتر دوره‌های مانیک را در مردان گزارش کرده همخوانی دارد (۳۳)؛ اما نتایج آزمون آماری نشان داد که اثر متقابل گروه درمان و جنسیت در هیچ یک از نمرات عملکرد شناختی سه هفته پس از درمان معنی‌دار نمی‌باشد

نتایج مطالعه ما نشان داد که زنان در آزمون مربوط به حافظه در جریان عملکرد بهتری نسبت به مردان دارند این مسئله در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده که تأثیرات منفی اختلال دوقطبی روی حافظه مردان شدیدتر است و زنان عملکرد بهتری در حافظه دیداری، شنیداری، فوری و عملکردی دارند (۳۶-۳۴).

نتیجه‌گیری

اگر چه مواردی مثل تفاوت زن و مرد در تراکم ماده خاکستری (۳۷) یا ضخامت کورتکس (۳۸) و کورپوس کالوزوم (۳۹) در توجیه این مسئله ذکر شده‌اند ولی علت این تفاوت‌ها هنوز نامعلوم است (۴۲-۴۰).

مطالعات قبلی اهمیت سن شروع بیماری، مدت زمان ابتلا به بیماری (۴۳)، نوع اپیزود، شدت علائم (۴۴،۴۵) و تعداد اپیزودهای قبلی مانیا و افسردگی (۴۶،۴۷۶) را در افت عملکرد شناختی بیماران نشان داده بودند که در جهت به حداقل رساندن عوامل مخدوش‌کننده دو گروه از نظر موارد فوق همانندسازی شده بودند.

از دیگر نقاط قوت این مطالعه انجام دادن تست های شناختی قبل و بعد از درمان است که به ما در ارزیابی مشکلات شناختی مربوط به خود بیماری و ناشی از درمان کمک می‌کند. با توجه به اینکه بیماران حداقل ۴ هفته قبل از ورود به مطالعه تحت درمان دارویی نبودند نقایص شناختی اولیه را می‌توان مربوط به اپیزود بیماری دانست که در ادامه با درمان دارویی و کنترل علائم بیماری بهبود یافته‌اند.

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی هم دارد. در این مطالعه بیماران بدون دخالت نویسندگان درمان می‌شدند و برای دریافت تثبیت‌کننده خلق تصادفی سازی نشده بودند بنابراین یک خطای انتخاب قبل از درمان ممکن است روی یافته‌ها تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال بیماران با کوموربیدیتی مواد احتمال بیشتری دارد که تحت درمان با والپروات قرار بگیرند و این موضوع هم کاملاً شناخته شده است که مصرف مواد تأثیر منفی روی عملکرد شناختی دارد.

محدودیت دیگر این مطالعه عدم وجود گروه کنترل در نمونه ما بود که مانع از مقایسه وضعیت شناختی بیماران قبل و بعد از درمان با جمعیت عمومی شد. در واقع اگرچه پس از درمان بهبود عملکرد شناختی در بیماران دیده می‌شود اظهار نظر در مورد میزان نقایص شناختی بیماران در این فاز نسبت به جمعیت عمومی ممکن نیست.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد در فاز مانیا، درمانگران برای کنترل علائم حاد و ادامه درمان کوتاه مدت می‌توانند بدون نگرانی از عوارض منفی شناختی لیتیوم و والپروات، هر یک از دو داروی فوق را برای بیماران خود تجویز کنند.

تقدیر و تشکر

از بیماران بیمارستان شهید بهشتی برای همکاری صمیمانه‌ای که در اجرای این پژوهش داشتند تشکر می‌کنیم. این پژوهش با حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان انجام شده وجهت اخذ کد اخلاق این مقاله در کمیته اخلاق

دانشـــگـاه علوم پزشـــکی جیرفـت مطرح و بـا کـد اخلاق IR.JMU.REC.1396.15 به ثبت رسیده است.

References

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th Edition. New York, Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1645-8.
2. Muralidharan K, Kozicky JM, Bucker J, Silveria LE, Torres IJ,Yatham LN. Are cognitive deficits similar in remitted early bipolar I disorder patients treated with lithium or valproate? Data from the STOP-EM study. European neuropsychopharmachology 2015; 25(2):223-30.
3. Jeager J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive Test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. Bipolar disorders 2007; 9(1-2):93-102.
4. Dias VV, Balanzá-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, Vieta E. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2012; 126(5):315-31.
5. Vieta E. The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2009;120(6):414-5.
6. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar disorders. 2009;11(3):225-55.
7. Shaw ED, Stokes PE, Mann JJ, Manevitz AZ. Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. Journal of abnormal psychology. 1987;96(1):64-9.
8. Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Myers B, et al. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation . Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. Journal of clinical psychopharmacology. 1993;13(4):268-75.
9. Wingo AP,Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance :a meta-analysis. The Journal of clinical psychiatry. 2009;70(11):1588-97..
10. Ananth J, Engelsmann F, Kiriakos R. Evaluation of lithium response. Psychometric findings. The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie 1980; 25(2):151–4.
11. Joffe RT, MacDonald CA, Kutcher SP. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology. 1988; 8(6):425-7.
12. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. The British Journal of Psychiatry 2007;190(4):359–60.
13. Hsieh J, Nakashima K, Kuwabara T, Mejia E, Gage FH. Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004;101(47):16659-64.
14. Hirsch E, Schmitz B, Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. Acta Neurologica Scandinavica 2003;108(s180):23-32.
15. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. The Journal of clinical psychiatry 2000;62:27-33.
16. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. Medscape General Medicine. 2006;8(3):46.
17. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. Bipolar disorders 2007;9(s1):136-44.
18. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica 2007;116(s434):17-26.
19. Kusumo KS,Vaughan M.Effects of lithium on memory. The British Journal of Psychiatry 1977;131:453-7.

20. Yucel K, Mckinnon MC, Taylor VH, McDonald K, Alda M, Young LT et al. Bilateral hippocampal volume increases after long term lithium treatment in patient with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. Psychopharmachology 2007;195(3):357-67.
21. Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, MacDonald K, Alda M, Young LT, et al. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. Neuropsychopharmacology. 2008;33(2):361-7.
22. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, Faulk MW, Koch S, Glitz DA, Jolkovsky L, Manji HK. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects?. Biological psychiatry 2000;48(1):1-8.
23. Craig I, Tallis R. Impact of Valproate and Phenytoin on Cognitive Function in Elderly Patients: Results of a Single-Blind Randomized Comparative Study. Epilepsia 1994;35(2):381-90.
24. Michoulas A, Tong V, Teng XW, Chang TK, Abbott FS, Farrell K. Oxidative stress in children receiving valproic acid. The Journal of pediatrics 2006;149(5):692-6.
25. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. Journal of affective disorders 2008;111(2):135-44.
26. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaresi E, Baruzzi A. Cognitive effects of valproate. Epilepsy research1990;5(2):160-4.
27. Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C, et al. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. Journal of clinical psychopharmacology 1993;13(4):268-75.
28. Shaw ED, Mann JJ, Stokes PE, Manevitz AZ. Effects of lithium carbonate on associative productivity and idiosyncrasy in bipolar outpatients. The American journal of psychiatry 1986; 143(9):1166–9
29. Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. International clinical psychopharmacology 1999;14(3):167-71.
30. Dias VV, Balanzá-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Machado-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. Acta Psychiatrica Scandinavica 2012;126(5):315-31.
31. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. Neurology 2004;62(6):872-7.
32. Vasile D, Vasiliu O, Mangalagiu AG, Ojog DG. Evaluation of the mood stabilazor associated neurocognitive effects in bipolar patients. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology 2011;15(4):304-8.
33. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH. Qualitative differences in manic symptoms during mixed versus pure mania. Comprehensive psychiatry. 2000;41(4):237-41.
34. Jones JW. Cognitive function in bipolar different in men and women. Psychological medicine 2010;24:42-8.
35. Speck O, Ernst T, Braun J, Koch C, Miller E, Chang L. Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. Neuroreport 2000;11(11):2581-5.
36. Suwalska A, Lojko D. Sex dependence of cognitive functions in bipolar disorder. The Scientific World Journal 2014;13;86-95.
37. Luders E, Narr KL, Thompson PM, Woods RP, Rex DE, Jancke L, et al. Mapping cortical gray matter in the young adult brain: effects of gender. Neuroimage 2005;26(2):493-501.
38. Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Woods RP, DeLuca H, et al. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. Human brain mapping 2006;27(4):314-24
39. Luders E, Narr KL, Zaidel E, Thompson PM, Toga AW. Gender effects on callosal thickness in scaled and unscaled space. Neuroreport 2006;17(11):1103-6.
40. Kimura D, Clarke PG. Women's advantage on verbal memory is not restricted to concrete words. Psychological reports 2002;91(3 suppl):1137-42.
41. Kimura D, Harshman RA. Sex differences in brain organization for verbal and non-verbal functions. Progress in brain research 1984;61:423-41.
42. Collins DW, Kimura D. A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. Behavioral neuroscience 1997;111(4):845-9.

43. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile JE, et al. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. Psychotherapy and psychosomatics 2005;74(2):113-9.
44. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. American Journal of Psychiatry 2004;161(2):262-70.
45. Chaves OC, Lombardo LE, Bearden CE, Woolsey MD, Martinez DM, Barrett JA, et al. Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. Bipolar disorders 2011;13(1):118-23.
46. Lebowitz BK, Shear PK, Steed MA, Strakowski SM. Verbal fluency in mania: relationship to number of manic episodes. Cognitive and Behavioral Neurology 2001;14(3):177-82.
47. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, García J, Gallo A, Cortez V, et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. The Journal of clinical psychiatry 2010;71(8):1055-60.
48. Reinares M, Martinez-Aran A, Colom F, Benabarre A, Salamero M, Vieta E. Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients. Actas espanolas de psiquiatria 2000;28(4):231-8.
49. Jamrozinski K, Gruber O, Kemmer C, Falkai P, Scherk H. Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2009;119(5):365-74.
50. Shi L, Wilson M, Namjoshi M, Baker R, Tohen M. Cognitive function associated with olanzapine in the treatment of acute mania: is cognitive improvement a marker of clinical improvement in manic symptoms. The International Journal of Neuropsychopharmacology 2002;5(1):108.
51. Torrent C, Martinez-Arán A, Daban C, Amann B, Balanzá-Martínez V, del Mar Bonnín C, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. Comprehensive psychiatry 2011;52(6):613-22.
52. Yurgelun-Todd D, Shi L, Zhu B, Namjoshi M, Tunis S, Baker RW, et al. Olanzapine vs divalproex: Prospective comparison on self-reported cognitive function in patients with bipolar disorder. European Neuropsychopharmacology 2002;12:308-9.
53. Arts B, Jabben NE, Krabbendam L, van Os J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 2011;123(3):190-205.
54. MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. Bipolar disorders. 2003;5(s2):53-61.
55. Alda M, Yatham LN. Is monotherapy as good as polypharmacy in long-term treatment of bipolar disorder?. Canadian Journal of Psychiatry 2009;54(11):719-25.
56. Bubser M, Byun N, Wood MR, Jones CK. Muscarinic receptor pharmacology and circuitry for the modulation of cognition. InMuscarinic Receptors ;Springer Berlin Heidelberg; 2012: 121-166.
57. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. International Journal of Neuropsychopharmacology 2008 11(7):999-1029.
58. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. The British Journal of Psychiatry 1978;133(5):429-35.