

مقاله اصلی

اثربخشی افزودن اسید فولیک به والپروات سدیم در درمان مانیای حاد، کارآزمایی بالینی دوسویه کور

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۲/۹/۱

خلاصه

مقدمه

مقاومت درمانی در مانیای حاد شایع است و نقش درمان های تقویتی شامل فاکتورهای تغذیه ای و ویتامین ها همیشه مورد توجه بوده است. هدف این پژوهش، ارزیابی تاثیر افزودن فولیک اسید به سدیم والپروات در درمان مانیای حاد بود.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسویه کور در بیمارستان روانپزشکی ابن سینای مشهد و در سال ۱۳۹۰ انجام گرفته و در سایت کارآزمایی های بالینی ایران به شماره IRCT201112188106N1 ثبت شده است. به ۲۹ بیمار مانیک، علاوه بر سدیم والپروات، به صورت تصادفی در دو گروه فولیک اسید و دارونما داده شد. در خط پایه و پایان هفته های سوم و ششم، شدت مانیا با آزمون مانیای یونگ (YMRS) و بهبود شناختی با آزمون کوتاه وضعیت روانی (MMSE) ارزیابی شد. داده ها با نرم افزار SPSS و آزمون های کای دو و تی دانشجویی تحلیل گردیدند.

نتایج

میانگین نمرات YMRS در خط پایه در گروه فولیک اسید $22 \pm 4/4$ و در گروه پلاسبو $1/95 \pm$ $21/14$ محاسبه گردید که این میانگین در پایان هفته های سوم و ششم در گروه فولیک اسید $8/26 \pm 4/86$ و $3/13 \pm 1/64$ و در گروه پلاسبو $4/31 \pm 14/14$ و $13 \pm 5/21$ بود. کاهش میانگین نمرات YMRS در گروه فولیک اسید نسبت به دارونما پس از پایان هفته ی سوم ($p=0/005$) و ششم ($p<0/001$)، معنی دار اما تغییرات میانگین نمرات MMSE پس از پایان هفته سوم $p=0/068$ و ششم $p=0/068$ معنی دار نبود.

نتیجه گیری

بر اساس یافته های مطالعه، درمان کمکی با اسید فولیک در کنار درمان اصلی با سدیم والپروات، در بهبود علائم دوره مانیای حاد اختلال دوقطبی حداقل تا پایان هفته ششم درمان موثر است.

کلمات کلیدی: اختلال دوقطبی، اسید فولیک، سدیم والپروات، مانیا

پی نوشت: این مقاله برگرفته از پایان نامه تخصصی روان پزشکی و با تایید و حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده و با منافع نویسندگان ارتباطی نداشته است.

۱ علیرضا ابراهیمی

۲ علی طلائی

۳ نغمه مخبر

۴ فرزاد اکبرزاده*

۵ سعید اخلاقی

۶ راهله نجاتی

۷ اندیشه طلائی

- ۱- روان پزشکی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
- ۲- دانشیار روان پزشکی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
- ۳- استاد روان پزشکی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
- ۴- استادیار روان پزشکی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
- ۵- کارشناس ارشد آمار، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
- ۶- کارشناس مشاوره، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
- ۷- دانشجوی بیوتکنولوژی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

* ایران، مشهد، بلوار حر عاملی، بیمارستان روان پزشکی

ابن سینا، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری

تلفن: ۰۵۱۱-۷۱۱۲۵۴۰

نمبر: ۰۵۱۱-۷۱۲۴۱۸۴

email: akbarzadehf@mums.ac.ir,
pbsrc@mums.ac.ir

*Original Article***Efficacy of Addition of Folic Acid to Sodium Valproate in Treatment of Acute Mania, a Double Blind Clinical Trial Study**

Received: July 22 2013- Accepted: November 1 2013

- 1- Alireza Ebrahimi
- 2- Ali Talaei
- 3- Naghmeh Mokhber
- 4- Farzad Akbarzadeh*
- 5- Saeed Akhlaghi
- 6- Raheleh Nejati
- 7- Andisheh Talaei

1- Psychiatrist, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Associate Professor of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Professor of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- MSc. in Mathematical Statistics, Deputy of Research, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

6- MA. in consultant, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

7- Student in biotechnology, Tehran University, Tehran, Iran

* Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Ibn-e-Sina Psychiatric Hospital, Hore Ameli Blvd., Mashhad, Iran

Tel: +98511711254

Fax: +985117124184

Email: akbarzadehf@mums.ac.ir,
pbsrc@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Treatment resistance is common in acute mania, so the role of augmented therapies, including nutritional factors and vitamins have always been considered. This study aimed to assess the effect of addition of folic acid to sodium valproate in treatment of acute mania.

Methods: This double blind randomized clinical trial study was done in Mashhad Avicenna psychiatric hospital, in 2011 and was registered with IRCT201112188106N1 code in Iranian registry clinical trials site. Twenty nine manic patients, divided into two groups randomly. They received sodium-valproate+folic acid or sodium-valproate+placebo. The severity of mania, by Jung Mania Rating Scale (YMRS), and cognitional improvement, by Mini-Mental State Examination (MMSE), were determined at baseline, after 3 and 6 weeks. Data analyzed by SPSS-16, κ^2 and t-student tests.

Result: The mean scores of YMRS at baseline, after 3 and 6 weeks, in the folic acid group were 22 ± 2.44 , 8.26 ± 4.86 and 3.13 ± 1.64 respectively, and in placebo group were 21.14 ± 1.95 , 14.14 ± 4.31 and 13 ± 5.21 respectively. The mean scores of YMRS significantly decreased in the folic acid group compared to the placebo group after 3,6 weeks ($p=0.005$, $p<0.001$ respectively). The mean scores of MMSE showed no significant difference in same intervals ($p=0.068$, $p=0.068$).

Conclusion: Our study showed that adjuvant treatment by folic acid in addition to standard treatment with sodium-valproate during manic phase in patients with BMD-I after 6 weeks of treatment was effective.

Key words: Bipolar mood disorder, Folic acid, Mania, Sodium valproate

Acknowledgement: This study was derivate from psychiatry dissertation and approved and financially supported by vice chancellor of Mashhad University of Medical Sciences. The authors had no conflict of interest with the results.

مقدمه

حمله‌ی حاد مانیا در اختلال خلقی دوقطبی نوع یک (BMD-I¹) از جمله اورژانس‌های روان‌پزشکی جدی با عوارض و عواقب نامطلوب فردی و اجتماعی است که نیاز به اقدامات تشخیصی و درمانی موثر و به موقع دارد (۱-۳). درمان دارویی عمده‌ترین درمان دوره‌ی مانیا محسوب می‌شود و در خط اول آن تثبیت‌کننده‌های خلق مانند لیتیوم، سدیم والپروات و نیز برخی از انواع داروهای ضدجنون به خصوص انواع آتپیک استفاده شده است (۴،۵). در این اختلال درمان تک دارویی در حدود ۵۰٪ موارد موثر می‌باشد لذا نیاز به بررسی دقیق‌تر و یافتن راهکارهای درمانی کمکی جدیدتر همواره مطرح بوده است (۶). از طرفی در متون روان‌پزشکی، ارتباط بین فاکتورهای تغذیه‌ای مانند ویتامین‌ها با خلق بیماران و کارکرد شناختی آنها موضوعی مورد علاقه بوده است (۷-۹). به عنوان مثال سطوح کافی فولات برای کارکرد جسمی و ذهنی مناسب ضروری است (۱۰). به همین دلیل تحقیقات اخیر بر تاثیرات ویتامین‌های ب و فولات در اختلالات شناختی و خلقی متمرکز شده‌اند (۱۱، ۸-۱۴). برخی پژوهش‌ها مکانیسم‌های نوروشیمیایی مرتبطی را نشان داده‌اند که در آنها فولات، ویتامین ب۱۲ و ویتامین ب۶ به عنوان کوفاکتورهای کاتالیزور روی عملکرد شناختی و خلق تاثیر داشته‌اند (۱۱، ۱۵-۱۸). همچنین مطالعات بالینی متعددی در مورد نقش اسید فولیک بر اختلالات خلقی صورت گرفته است (۲۰، ۱۹). اغلب این مطالعات، متمرکز بر بیماران افسرده بوده است. این مطالعات نشان داده‌اند که نه تنها علائم افسردگی رایج‌ترین تظاهرات نوروسایکپاتریک کمبود فولات هستند بلکه بسیاری از بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و نیز هر دو فاز اختلال دوقطبی، غلظت فولات سرمی پایینی دارند (۱۰، ۱۹).

اما مطالعات در زمینه اثربخشی این رژیم کمکی، در درمان دوره مانیا در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی، بسیار محدود است. با توجه به مطالب مطرح شده‌ی فوق و کمبود اطلاعات مربوطه در منابع علمی و اینکه هیچ اثر مضر از دوزهای بالای خوراکی برای فولات (در حد ۵ میلی‌گرم روزانه) گزارش نشده

است، این پژوهش به منظور بررسی تاثیر افزودن فولیک اسید به رایج‌ترین رژیم درمان دارویی دوره‌ی مانیا برنامه‌ریزی و اجرا شد (۲۰).

روش کار

در این پژوهش که به صورت کارآزمایی بالینی دوسویه کور، تصادفی و کنترل شده طراحی شد و در سال ۱۳۹۰ در بیمارستان روان پزشکی ابن سینا در مشهد انجام شده است، حجم نمونه توسط کارشناس آمار حیاتی در هر گروه ۱۵ نفر پیشنهاد شد. جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک در دوره مانیا بستری شده بودند.

با روش نمونه‌گیری در دسترس ۳۰ بیمار بر مبنای معیارهای ورود مطالعه انتخاب شدند و بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه آزمون و شاهد (هر گروه ۱۵ بیمار) تقسیم شدند. معیارهای ورود در گروه آزمون عبارت بودند از: سن آزمودنی ۱۸ تا ۴۵ سال، تشخیص اختلال دوقطبی نوع یک در اپیزود مانیا بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR (به وسیله مصاحبه نیمه‌ساختار یافته توسط روان‌پزشک و تثبیت تشخیص با نمره حداقل ۲۰ از مقیاس مانیای یونگ²)، عدم وجود تشخیص‌های اسکیزوفرنی، دلیریوم، آنورکسی نوروزا، بولیمیا نوروزا، اوتیسم، سوء‌مصرف مواد (حداقل ۳ ماه قبل)، عقب‌ماندگی ذهنی، ADHD، عدم سابقه بستری در بیمارستان روان‌پزشکی در طی سه ماه گذشته، عدم وجود سابقه‌ی تشنج، نبود خطر خودکشی یا دیگرکشی، مثبت نبودن آزمون سرمی حاملگی در زنان، عدم دریافت داروهای دیگر نظیر درمان‌های ضدمانیا از دو هفته‌ی پیش از مطالعه و یا در حین مطالعه، نبود سابقه‌ی حساسیت به سدیم والپروات (۲۱، ۲۲). معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: عدم تحمل افزایش دوز دارو در دوره‌ی زمانی تعیین شده، تغییر تشخیص و رد شدن تشخیص اولیه در طول دوره‌ی درمان.

پیش از انجام مداخلات، توضیحات کافی در مورد پژوهش برای بیماران و خانواده‌های آنها داده شد و فرم رضایت آگاهانه

² Young Mania Rating Scale (YMRS)

¹ Bipolar Mood Disorder - I

میزان و مقدار تکلم، اختلال زبان و تفکر، محتوای فکر، رفتار مخرب و پرخاشگرانه، ظاهر و بینش می باشند. معیار لیکرتی درجه بندی شدت در هر یک از موارد از صفر تا ۴ و در بعضی موارد از ۰ تا ۸ نمره درجه بندی شده اند. حداکثر نمره این آزمون ۶۰ است. این آزمون توسط دکتر برکتین و همکاران در جمعیت بیماران ایرانی هنجاریابی شده است که ضریب اعتبار آلفای کرونباخ گروه بیمار ۰/۷۲، گروه به هنجار ۰/۶۳ و اعتبار بین ارزشیابان گروه بیمار ۰/۹۶ به دست آمد. همچنین بر اساس مطالعه مذکور، نقطه برش ۱۷/۱۴، حساسیت ۹۸/۴٪ و ویژگی ۹۸/۴٪ بود. لذا مقیاس یانگ ابزاری معتبر با روایی، حساسیت و ویژگی قابل قبول در جمعیت بیماران ایرانی می باشد (۲۴).

۲) *آزمون کوتاه وضعیت روانی*: این آزمون بیشتر به منظور غربالگری اختلالات شناختی و گاه برای بررسی و پایش اثر مداخلات درمانی بر فرآیندهای شناختی بیماران انجام می شود (۲۵). آزمون کوتاه وضعیت ذهنی در کشورهای غربی به طور وسیع به عنوان ابزاری برای تشخیص و غربالگری دمانس به کار می رود. دکتر سیدیان و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی ایران در تهیه و تعیین اعتبار نسخه فارسی آزمون کوتاه وضعیت ذهنی در جمعیت افراد سالم، نمره کلی در محدوده ۱۸ تا ۳۰ از کل ۳۰ نمره این پرسش نامه (با میانگین ۲۶/۳ و انحراف معیار ۲/۷۹) و در جمعیت بیمار نمره کلی در محدوده ۱ تا ۲۶ (با میانگین ۱۳/۶ و انحراف معیار ۶/۱۷) را گزارش نمودند. روایی تمایز بر اساس آزمون تی مستقل انجام گرفت و با اطمینان ۹۵٪ بین عملکرد حافظه دو گروه فوق، تفاوت معنی دار وجود داشت. در تعیین پایایی داخلی پرسش نامه، ضریب آلفای کرونباخ برای کل آزمون ۰/۸۱ به دست آمد. نمره ۲۲ به عنوان خط برش در نظر گرفته شد که آزمون در این نمره حساسیت ۹۰٪ و اختصاصیت ۹۳/۵٪ داشت (۲۶).

نتایج

سی بیمار با تشخیص اختلال دو قطبی یک با میانگین سنی ۳۰/۲۴ سال به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که پس از بررسی آماری مشخص شد که دو گروه از نظر مشخصات

مورد تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد از قیم قانونی بیماران اخذ گردید. ضمناً این پژوهش در سایت مرکز کارآزمایی های ایران به شماره IRCT201112188106N1 ثبت شد. در ابتدای مطالعه برای همه بیماران معاینه فیزیکی و نورولوژی، نوار قلب، ارزیابی های آزمایشگاهی شامل آزمون های خونی، بیوشیمی سرم و کامل ادرار و در صورت ضرورت مشورت با متخصص داخلی انجام شد و همچنین تمام این ارزیابی ها در پایان دوره درمان مجدداً به عمل آمد. اندازه گیری علائم حیاتی (مثل نبض و فشار خون) به طور منظم هفته ای ۳ نوبت انجام شد. به منظور بررسی بی خطر بودن داروها، ارزیابی عوارض جانبی برای همه بیماران توسط پژوهشگر در خط پایه و در پایان هفته های ۳ و ۶ و در صورت نیاز در هر زمانی از دوره درمان صورت پذیرفت. در هر دو گروه مورد و شاهد سدیم والپروات با دوز ۶۰۰ میلی گرم در روز شروع شده و حداکثر تا مقدار ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز یا بالاترین میزانی که بیمار قادر به تحمل آن باشد افزایش یافت. علاوه بر سدیم والپروات گروه آزمون روزانه یک عدد قرص فولیک اسید ۵ میلی گرمی و گروه شاهد یک عدد قرص پلاسبو دریافت نمودند. از آنجائی که مطالعه به صورت دوسویه کور طراحی شده بود، پزشکان درمانگر و همچنین پرستاران تجویز کننده داروها اطلاعی از نوع داروی کمکی تجویز شده نداشتند. علاوه بر پرسش نامه ی دموگرافیک طراحی شده، از تمام بیماران در خط پایه، پایان هفته سوم و پایان هفته ششم آزمون مانای یونگ و آزمون کوتاه وضعیت روانی^۱ به عمل آمد.

یافته های به دست آمده توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های کای دو و تی دانشجویی مورد تحلیل قرار گرفتند.

۱) *مقیاس درجه بندی مانای یونگ*: این آزمون یکی از مهم ترین معیارهای درجه بندی برای ارزیابی علائم مانیا می باشد (۲۳). این معیار شامل ۱۱ آیتم بوده که بر اساس گزارش ذهنی بیمار در مورد وضعیت بالینی خود در ۴۸ ساعت گذشته تکمیل می شود. این ۱۱ مورد شامل: خلق افزایش یافته، فعالیت حرکتی و انرژی افزایش یافته، وضعیت تمایل جنسی، خواب، تحریک پذیری،

¹ Mini Mental Status Examination (MMSE)

میانگین نمرات YMRS در پایان هفته‌های سوم و ششم نسبت به این میزان در خط پایه در هر دو گروه فولیک اسید و پلاسبو معنی دار بوده است (همگی با $P < 0/001$) که به این معنی است که رژیم درمانی استاندارد برای مانیا سوای نوع داروی کمکی باعث بهبود مشخص بیماران شده است.

جدول ۲- مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی آزمون مانیای یونگ در

گروه بیماران دوقطبی تحت درمان کمکی با فولیک اسید و پلاسبو

آزمون یونگ	گروه فولیک اسید		گروه پلاسبو		سطح معنی داری
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سطح پایه	۲۲	۲/۴۴	۲۱/۱۴	۱/۹۵	۰/۳
هفته سوم	۸/۲۶	۴/۸۶	۱۴/۱۴	۴/۳۱	۰/۰۰۲
هفته ششم	۳/۱۳	۱/۶۴	۱۳	۵/۲۱	<۰/۰۰۱

با محاسبه‌ی میزان تفاوت نمرات مشخص شد که میانگین تغییرات نمرات و بهبود در گروه فولیک اسید به طور معنی داری از گروه پلاسبو بیشتر است یعنی هم پس از پایان هفته سوم ($p = 0/005$) و هم پس از پایان هفته ششم ($p < 0/001$) میانگین تغییرات نمرات آزمون یونگ به طور معنی داری با یکدیگر تفاوت داشتند که به این معنی است که تقویت رژیم درمانی استاندارد برای مانیا با داروی کمکی فولیک اسید باعث بهبود بیشتری در بیماران شده است (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه‌ی تغییرات میانگین نمره‌ی آزمون مانیای

یونگ در گروه بیماران دوقطبی تحت درمان کمکی با فولیک

زمان تغییر	گروه	تغییر میانگین نمرات		سطح معنی داری
		فولیک اسید	پلاسبو	
بین هفته ۳ و ۰	فولیک اسید	۱۳/۷۴	۷	۰/۰۰۵
بین هفته ۶ و ۰	فولیک اسید	۱۸/۸۷	۸/۱۴	<۰/۰۰۱

از تمام بیماران در خط پایه، پایان هفته‌ی سوم و پایان هفته‌ی ششم آزمون مانیای یونگ به عمل آمد که از نظر نمره‌ی آن در خط پایه بیماران به لحاظ آماری با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند. میانگین نمرات YMRS در خط پایه در گروه فولیک اسید $22 \pm 2/44$ و در گروه پلاسبو $21/14 \pm 1/95$ محاسبه شد که این میانگین در پایان هفته‌های سوم و ششم در گروه فولیک اسید $8/26 \pm 4/86$ و $3/13 \pm 1/64$ و در گروه پلاسبو $14/14 \pm 4/31$ و $13 \pm 5/21$ بود (جدول ۲). نتایج آزمون نشان می‌دهد که میزان

دموگرافیک همگن بودند یعنی از نظر سن، جنس، دوره بیماری، تعداد فرزندان، وضعیت شغلی و تحصیلات با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند (به ترتیب با p معادل ۰/۵۴۳، ۰/۸۳۷، ۰/۱۰۰۰، ۰/۳۳، ۰/۷۱ و ۰/۱) (جدول ۱). ۲۹ بیمار مطالعه را به پایان رساندند، یک بیمار به علت افزایش آنزیم‌های کبدی به بیش از سه برابر حد طبیعی از مطالعه خارج گردید.

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک در گروه

بیماران دوقطبی تحت درمان کمکی با فولیک اسید و پلاسبو

نام متغیر	وضعیت متغیر	گروه فولیک اسید (۱۵ نفر)		گروه پلاسبو (۱۴ نفر)	
		%	فراوانی	%	فراوانی
جنس	مرد	۵۳/۳	۸	۵۷/۱	۸
	زن	۴۶/۷	۷	۴۲/۹	۶
دوره بیماری	کمتر از ۱ سال	۲۶/۷	۴	۲۱/۴	۳
	۱ تا ۵ سال	۳۳/۳	۵	۴۲/۹	۶
	بیشتر از ۵ سال	۴۰	۶	۳۵/۷	۵
شغل	بیکار	۲۶/۷	۴	۱۴/۳	۲
	خانه دار	۲۶/۷	۴	۴۲/۹	۶
	شاغل	۴۶/۷	۷	۴۲/۹	۶
تحصیلات	ابتدایی	۶/۷	۱	۲۸/۶	۴
	راهنمایی	۲۶/۷	۴	۳۵/۷	۵
	دبیرستان	۴۶/۷	۷	۲۱/۴	۳
	بالای دبیرم	۲۰	۳	۱۴/۳	۲
مصرف سیگار	سیگاری	۱۳/۳	۲	۱۴/۳	۲
	غیر سیگاری	۸۶/۷	۱۳	۸۵/۷	۱۲
محل اقامت	شهر	۹۳/۳	۱۴	۹۲/۹	۱۳
	روستا	۶/۷	۱	۷/۱	۱
تعداد فرزند	بدون فرزند	۶۶/۷	۱۰	۵۰	۷
	یک فرزند	۱۳/۳	۲	۱۴/۳	۲
	دو فرزند و بیشتر	۲۰	۳	۳۵/۷	۵

از تمام بیماران در خط پایه، پایان هفته سوم و پایان هفته ششم آزمون مانیای یونگ به عمل آمد که از نظر نمره‌ی آن در خط پایه بیماران به لحاظ آماری با یکدیگر تفاوت معنی داری نداشتند. میانگین نمرات YMRS در خط پایه در گروه فولیک اسید $22 \pm 2/44$ و در گروه پلاسبو $21/14 \pm 1/95$ محاسبه شد که این میانگین در پایان هفته‌های سوم و ششم در گروه فولیک اسید $8/26 \pm 4/86$ و $3/13 \pm 1/64$ و در گروه پلاسبو $14/14 \pm 4/31$ و $13 \pm 5/21$ بود (جدول ۲). نتایج آزمون نشان می‌دهد که میزان

میانگین در پایان هفته های سوم و ششم در گروه فولیک اسید ۲۷/۷۳ و ۲۸/۴۷ و در گروه پلاسبو ۲۸ و ۲۸/۷۱ بود. نتایج آزمون نشان می دهد که میانگین نمرات MMSE در پایان هفته های سوم و ششم در مقایسه با خط پایه در هر دو گروه فولیک اسید و پلاسبو معنی دار بوده است (همگی با $p < 0/001$) که مشخصه بهبود شناختی بیماران با درمان استاندارد است. میزان تغییرات میانگین نمرات MMSE نسبت به خط پایه بین دو گروه پس از پایان هفته سوم ($p = 0/068$) و پایان هفته ششم ($p = 0/068$) تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند، یعنی بهبود شناختی ایجاد شده ربطی به داروی کمکی نداشت.

بحث

در این مطالعه ۳۰ بیمار مانیک که به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شده بودند تحت درمان استاندارد مانیا با سدیم والپروات قرار گرفتند که گروه مورد با داروی کمکی اسید فولیک تقویت شدند و گروه شاهد پلاسبو دریافت کردند. نتایج نشان دادند که گرچه رژیم درمانی استاندارد برای مانیا سوای نوع داروی کمکی باعث بهبود مشخص بیماران شده است اما تجویز فولیک اسید به همراه سدیم والپروات در بیماران مانیک در مقایسه با پلاسبو می تواند باعث بهبودی مشخصا بیشتری در علائم مانیا طی سه و شش هفته از درمان گردد. در این مطالعه مشخص گردید که اثرات درمانی تقویت با فولیک اسید از هفته ی سوم قابل مشاهده می باشد و این اثرات تا انتهای دوره ی درمان یعنی پایان هفته ی ششم هم تداوم داشت. اگرچه در سیر درمان در هر دو گروه بهبودی بالینی در وضعیت شناختی مشاهده شد اما دو گروه از این لحاظ تفاوت مشخصی نداشتند.

اغلب مطالعات قبلی در مورد تاثیر فولیک اسید بر اختلالات خلقی متمرکز بر بیماران افسرده بوده است. این مطالعات نشان داده اند که بسیاری از بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و نیز هر دو فاز اختلال دوقطبی غلظت فولات سرمی پایینی دارند (۱۰-۲۷، ۲۹).

بررسی هایی که تاکنون انجام شده اند نقش فولیک اسید را در درمان کمکی دوره ی افسردگی در بیماران مبتلا به اختلال

دوقطبی نشان داده اند (۳۰). به عنوان مثال در یک متاآنالیز در دانشگاه اوتاوا در سال ۲۰۱۱، که مطالعات را از سال ۱۹۶۶ تا ۲۰۱۰ در مورد مکمل های غذایی بررسی کرد، مشخص شد که کمبود فولات مرتبط با افسردگی مقاوم و شدید می باشد و درمان کمکی با اسید فولیک نمره ی افسردگی را در دو تحقیق از سه بررسی کنترل شده ی تصادفی انجام شده کاهش داده بود (۳۱). در مطالعه ی مروری دیگری که در سال ۲۰۰۸ در دانشگاه تگزاس انجام شد، نشان داده شد که بیماران افسرده سطوح پایین تر فولات سرمی و سلول های خونی را نسبت به افراد طبیعی یا سایر بیماران روان پزشکی دارند. همچنین سطوح فولات کاهش یافته مرتبط با میزان پاسخ استاندارد کمتر به داروهای ضد افسردگی بوده است و بیماران با سطوح فولات طبیعی یا کاهش یافته از افزودن کمکی فولات به داروهای ضد افسردگی سود می برند (۳۲).

بر خلاف وجود مطالعات متعدد در زمینه اثربخشی درمان کمکی اسید فولیک در بهبود فاز افسردگی اختلال دوقطبی نوع یک، مطالعات در زمینه اثر این دارو در فاز مانیا محدود هستند. محققین پژوهش حاضر، تنها یک مطالعه در مورد نقش کمکی اسید فولیک در درمان بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی در منابع یافت نمودند. در این مطالعه که در سال ۲۰۰۹ در دانشگاه علوم پزشکی ایران توسط دکتر بهزادی و همکاران انجام شده است تاثیر افزودن اسید فولیک به سدیم والپروات در فاز حاد مانیا بررسی شد. در گروه مورد به هر بیمار روزانه ۳ میلی گرم اسید فولیک داده شد (۳۰). در مطالعه دکتر بهزادی، بررسی داده ها نشان داد که گروه مورد و شاهد پس از سه هفته از لحاظ نمره ی YMRS با یکدیگر تفاوت معنی داری داشته اند یعنی در گروه مورد بهبودی بیشتری مشاهده شده است (۳۰). اندازه ی اثر^۱ محاسبه شده در مقاله دکتر بهزادی و همکاران ۰/۳ بوده است که در این مطالعه حاضر ۰/۳۴۲ به دست آمد و نشانگر اثر درمانی بیشتر ۵ میلی گرم فولیک اسید نسبت به ۳ میلی گرم می باشد. نتایج این مطالعه نشان دهنده ی مفید بودن اضافه کردن فولیک اسید به سدیم والپروات نسبت به پلاسبو در درمان مانیا دارد و نتایج

¹ Effect size

در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی یک در دوره‌ی مانیا تحت درمان استاندارد با سدیم والپروات حداقل تا پایان شش هفته از شروع درمان مشخصاً مفید بوده و قابل توصیه می‌باشد. همچنین فولیک اسید هیچگونه تأثیری اعم از مثبت یا منفی بر مسائل شناختی بیماران نداشته است و عارضه جانبی خاصی نیز نشان نداده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه تخصصی پزشکی و با تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه انجام شده است که به این وسیله از همکاری مسئولین محترم سپاسگزاری می‌گردد.

مطالعه‌ی دکتر بهزادی و همکاران را تایید می‌کند و به نوعی مکمل آن می‌باشد و نشانگر آن است که ادامه درمان کمکی با فولیک اسید پس از سه هفته نیز همچنان فواید درمانی خود را حفظ می‌نماید.

از جمله برخی محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر ترخیص بعضی بیماران از بیمارستان قبل از پایان هفته‌ی ششم بود که با توجه به ادامه‌ی درمان در خارج از بیمارستان و احتمال تأثیر عواملی نظیر تفاوت سیستم‌های حمایتی امکان‌سازای دقیق شرایط برای همه بیماران به طور کامل مقدور نبود. محققین این پژوهش مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر و مدت طولانی‌تر خصوصاً در بین دوره‌ها و بررسی تأثیر سایر مکمل‌های ویتامینی پیشنهاد می‌نمایند.

نتیجه گیری

درمان کمکی با اسید فولیک با دوز بالا (۵ میلی‌گرم در روز)

References

- Weissman MM. Crossnational epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 1996; 276:293-299.
- Zeinalian P, Mottaghipour Y, Samimi Ardestani SM. Validity and the cultural adaptation of the careers' needs assessment for schizophrenia and assessing the needs of family members of bipolar mood disorder and schizophrenia spectrum patients. J Fundament Ment Health 2011; 12:684-691.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive Illness. 1st ed. New York: Oxford University; 1990.
- Akiskal HS. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. editors. Comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p. 1559-718.
- Maj M, Pirozzi R, Kemali D. Long term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders. Psychopharmacology (Berl) 1989; 98:535-538.
- Brocardo PS, Budni J, Pavesi E, Franco JL, Uliano-Silva M, Trevisan R, et al. Folic acid administration prevents ouabain-induced hyperlocomotion and alterations in oxidative stress markers in the rat brain. Bipolar Disord 2010; 12: 414-424.
- Bellisle F, Blundell JE, Dye L, Fantino M, Fern E, Fletcher RJ, et al. Functional food science and behaviour and psychological function. Br J Nutr 1998; 80:173-193.
- Selhub J, Bagley LC, Miller K, Rosebery IH. B vitamins, homocystein, and neurocognitive function in the elderly. Am J Clin Nutr 2000; 71:6145-205.
- Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. J Affect Disord 2006; 93:185-192.
- Mischoulon D, Raab MF. The role of folate in depression and dementia. J Clin Psychiatry 2007; 68:28-33.
- Calvaresi E, Bryan J. B Vitamins, cognition and ageing: a review. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2001; 56: 327-339.
- Bryan J. Cognitive function and its links with nutrition. Proc Nutr Soc 1998; 22:211-215.
- Casper RC. Nutrients, neurodevelopment, and mood. Curr Psychiatry Rep 2004; 6:425-429.

14. Tolmunen T, Voutilainen S, Hintikka J, Rissanen T, Tanskanen A, Viinamäki H, et al. Folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *Am Soc Nutr Sci* 2003; 133:3233-3236.
15. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990; 336:392-395.
16. Mckeon P, Shelley R, ORegan S, OBrian J. Serum and red cell. Folate and affected orbitidity in lithium prophylaxis. *Acta Psychiatry Scand* 1991; 83:199-201.
17. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: Update on dietary requirements for brain. Part 2. Macronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 386-399.
18. Hannan Fletcher MP, Armstrong NC, Scott JM, Pentieva K, Bradbury I, Ward M, et al. Determining bioavailability of food folate in a controlled intervention study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:911-918.
19. Abou-Saleh MT, Coppen A. Folic acid and the treatment of depression. *J Psychosom Res* 2006; 61: 285-287.
20. Lee Gallagher M. Vitamins. krause's food nutrition and diet therapy. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.p. 75-119.
21. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: A 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1263-1271.
22. Hellewell JSE. Oxcarbazepine (Trileptal) in the treatment of bipolar disorders: A review of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2002; 72:23-34.
23. Young RC, Biggs JJ, Zeigler VE, Meyer DA. A rating scale for mania reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
24. Barakatain M, Tavakkoli M, Molavi H, Maroofi M, Salehi M. Standardization, validity and reliability of Young mania rating scale in Iran. *J Psychol* 2007; 2:150-166.
25. Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W: Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997; 73:159-171.
26. Seyedian M, Fallah M, Noroozian M, Nejat SN, Delavar A, Ghassemzadeh H. Validation of Iranian version of MMSE. *J Med Council Islam Repub IRAN* 2008; 100: 408-414.
27. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-743.
28. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 324:1512-1515.
29. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354:407-413.
30. Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120:441-445.
31. Nahas R, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can Fam Physician* 2011; 57:659-663.
32. Morris DW, Trivedi MH, Rush AJ. Folate and unipolar depression. *J Altern Complement Med* 2008; 14:277-285.