

## توپیرامات و والپروات سدیم همراه با لیتیموم به عنوان درمان کمکی در اختلال دوقطبی نوجوانان: کار آزمایی بالینی تصادفی شده

دکتر جواد محمودی قرائی\*، دکتر جواد علاقیندراد\*\*، دکتر فرهاد فریدحسینی\*\*\*،  
دکتر محمدرضا محمدی\*\*\*\*، دکتر مهدی تهرانی دوست\*\*، دکتر زهرا شهریور\*\*\*\*\*،  
دکتر پدیده قائلی\*\*\*\*\*، دکتر تکتم فقیهی\*\*\*\*\*

### چکیده

**هدف:** در این بررسی تأثیر توپیرامات به عنوان درمان کمکی همراه با لیتیموم با داروی والپروات سدیم بر اختلال دوقطبی نوجوانان مقایسه شده است.

**روش:** در یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده، ۳۰ نفر از نوجوانان مبتلا به اختلال دوقطبی در فاز مانیا یا مختلط، تحت درمان با توپیرامات یا والپروات سدیم قرار گرفتند. همه آزمودنی‌ها پس از ۴ تا ۶ هفته درمان با کربنات لیتیموم پاسخ کافی به درمان ندادند. پس از یک دوره پاسخ دچار عود علائم شده و نیازمند افزودن یک داروی دیگر تثبیت کننده خلق بودند. ارزیابی نشانه‌ها به کمک مقیاس نمردهی مانیای یانگ، مقیاس تأثیر کلی بالینی و مقیاس ارزیابی کلی کودکان انجام شد.

**یافته‌ها:** دو گروه در بسیاری از ویژگی‌های جمعیت‌شناختی یکسان بودند. در هر گروه به طور جداگانه کاهش میانگین نشانه‌ها و میزان بهبودی معنی‌دار بود ( $p < 0/001$ )، ولی در مقایسه بین دو گروه تفاوت چشم‌گیری از نظر آماری دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** هر دو داروی توپیرامات و والپروات سدیم در درمان کمکی اختلال دوقطبی نوجوانان ممکن است مؤثر باشند و احتمالاً تفاوتی بین اثربخشی آنها وجود ندارد.

**کلیدواژه:** اختلال دوقطبی، نوجوانان، تثبیت کننده خلق، والپروات سدیم، توپیرامات، لیتیموم، مانیا

\* فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات روانپزشکی و روانشناسی. تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه. دورنگار: ۵۵۴۱۹۱۱۳-۰۲۱ (نویسنده مسئول).

E-mail: jmahmoudi@razi.tums.ac.ir

\*\* فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران.

\*\*\* روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

\*\*\*\* فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران.

\*\*\*\*\* فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران.

\*\*\*\*\* متخصص داروسازی بالینی. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران.

\*\*\*\*\* دستیار تخصصی داروسازی بالینی. دانشگاه علوم پزشکی تهران.

مقدمه

دیگری ۱۱ بیمار مانیای حاد تحت درمان کمکی با توپیرامات قرار گرفتند. دوز توپیرامات ۲۵ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز بر حسب تحمل بود. در بررسی دیگری (سایز<sup>۳</sup>، ۲۰۰۲)، توپیرامات به عنوان درمان کمکی به داروهای ۲۰ بیمار بزرگسال با اپیزود مانیک یا مختلط که به درمان‌های تثبیت کننده خلق پیشین مقاوم بودند، افزوده شد. دارو با دوز ۲۵ میلی گرم در روز شروع و تا ۳۰۰ میلی گرم در روز افزایش یافت. ۶۰٪ بیماران بهبود چشم گیر (۵۰٪ کاهش) در مقیاس YMRS داشتند. نمره مقیاس تأثیر کلی بالینی- اختلال دوقطبی<sup>۴</sup> (CGI-BD) نیز تا اندازه‌ای بهبود یافت. در بررسی دیگری در ۵۶ بیمار دوقطبی سرپایی که یک تثبیت کننده خلق دیگر دریافت می کردند و پاسخ مناسب نداشتند، توپیرامات با دوز ۲۵ تا ۱۲۰۰ میلی گرم در روز به درمان افزوده شد. ارزیابی هر دو هفته یک بار تا ۱۰ هفته و پس از آن ماهانه انجام شد. در پایان بررسی در بیماران فاز مانیا و هیپومانیا شاخص های CGI-BD، YMRS و IDS<sup>۵</sup> بهبود یافت ولی در بیماران فاز افسردگی تغییرات چشم گیر نبود. هم چنین در بررسی دیگری (همان جا)، در ۲۱ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک و دو و اختلال اسکیزوافکتیو در فاز مانیا که پاسخ ضعیف به لیتیوم، والپروات یا کاربامازپین داده بودند، توپیرامات به برنامه درمانی آنها افزوده شد. دوز روزانه برای شروع ۲۵ میلی گرم در روز بود و به متوسط دوز ۱۵۸ میلی گرم در روز رسید. پس از شش هفته، شش نفر از ۱۵ بیماری که بررسی را کامل کردند، بیش از ۵۰٪ کاهش در نمره مقیاس YMRS یا HAM-D<sup>۶</sup> و دو نمره کاهش در مقیاس CGIS نشان دادند. در این بررسی توپیرامات به خوبی تحمل شده بود (سایز، ۲۰۰۲).

تاکنون اثر توپیرامات بر نشانه‌های مانیای نوجوانان با یک داروی استاندارد مقایسه نشده است. از این رو در بررسی حاضر اثربخشی توپیرامات با داروی والپروات سدیم به عنوان درمان کمکی در اختلال دوقطبی نوجوانان مقایسه شده است.

بررسی های انجام شده در زمینه اثر داروهای ضد صرع از جمله والپروات سدیم و یا دی والپروئکس برای درمان اختلال دوقطبی نوجوانان نشان داده اند که والپروات سدیم در این زمینه مؤثر است (گلر<sup>۱</sup> و لابی<sup>۲</sup>، ۱۹۹۷). انجمن روانپزشکی آمریکا در راهنمای درمان اختلال دوقطبی کودکان و نوجوانان، به کارگیری والپروات سدیم را به عنوان درمان واحد و کمکی توصیه نموده است (کوواج<sup>۳</sup> و همکاران، ۲۰۰۵). در یک بررسی دی والپروئکس سدیم را برای درمان پرخاشگری در ۲۴ نفر از کودکان و نوجوانان سنین ۶ تا ۱۸ سال به کار بردند. این کودکان و نوجوانان مبتلا به اپیزود مختلط اختلال دوقطبی، سیکلوتایمی، اختلال بیش فعالی - نقص توجه و اختلال رفتار مقابله ای و بی اعتنایی و والدینشان مبتلا به اختلال دوقطبی بودند که از این نظر در خطر ابتلا به اختلال دوقطبی قرار داشتند. ۷۱٪ افراد شرکت کننده به دی والپروئکس پاسخ دادند. در بررسی آنان ارتباط چشم گیری بین تغییرات نمرات مقیاس نمره دهی مانیای بانگ<sup>۴</sup> (YMRS) و مقیاس شدت پرخاشگری (OAS-M)<sup>۵</sup> گزارش شد (ساکسنا<sup>۶</sup>، هاو<sup>۷</sup>، سیمونووا<sup>۸</sup>، اشتاینر<sup>۹</sup> و کی کی<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۶). در بررسی دیگری ۴۲ کودک و نوجوان در سنین ۶ تا ۱۸ سال به صورت سرپایی به دلیل اختلال دوقطبی نوع یک و دو با دوره های مانیک، هیپومانیک و مختلط، به صورت تصادفی در سه گروه به مدت شش هفته تحت درمان با لیتیوم، والپروات و کاربامازپین قرار گرفتند. از این افراد ۳۲ نفر دست کم پنج هفته در درمان باقی ماندند. بین سه گروه تفاوت معنی داری در تغییر نمره مقیاس تأثیر کلی بالینی<sup>۱۱</sup> (CGIS) و YMRS دیده نشد. گروه کاربامازپین کمترین پاسخ درمانی را در این دو مقیاس نشان داد (۴۴٪). پاسخ درمانی در گروه والپروات به ترتیب ۴۶٪ و ۵۴٪ و در گروه لیتیوم ۵۰٪ و ۴۰٪ بود (کوواج و همکاران، ۲۰۰۰). در یک بررسی (واگنر و همکاران، ۲۰۰۲)، ۴۰ بیمار دوقطبی (در اپیزودهای مانیا، هیپومانیا و مختلط) در سنین هفت تا ۱۹ سال به مدت دو تا هشت هفته تحت درمان با دی والپروئکس قرار گرفتند. ۲۲ نفر بیش از ۵۰٪ بهبود در شاخص YMRS داشتند. ۲۳ بیمار بررسی را ترک کردند (شش نفر به دلیل عدم پاسخ، شش نفر عدم تحمل دارو، شش نفر عدم پذیرش درمان و پنج نفر به دلایل دیگر).

در یک بررسی در ۱۰ بیمار تجویز متوسط دوز ۳۱۳ میلی گرم در روز و به مدت متوسط ۱۶ روز باعث بهبود شاخص های YMRS، CGIS و BPRS<sup>۱۲</sup> شده بود. در بررسی

- 1- Geller
- 2- Luby
- 3- Kowatch
- 4- Young Mania Rating Scale
- 5- Overt Aggression Scale-Modified
- 6- Saxena
- 7- Howe
- 8- Simeonova
- 9- Steiner
- 10- Kiki
- 11- Clinical Global Impression Scale
- 12- Brief-Psychiatric Rating Scale
- 13- Suppes
- 14- Clinical Global Impression Scale-Bipolar Disorder
- 15- Inventory of Depressive Symptom
- 16- Hamilton Depression Scale

## روش

این بررسی از نوع کارآزمایی بالینی یک سوکور است که تأثیر توپیرامات را در نوجوانان مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک که برای نخستین بار، به علت عود و یا بازگشت اختلال در دوره حاد یا پسرفت نسبی بیماری در بخش روانپزشکی کودک و نوجوان بیمارستان روزبه در فاصله فروردین ۱۳۸۴ تا فروردین ۱۳۸۵ بستری شده و یا به درمانگاه این بیمارستان مراجعه نموده و نیازمند درمان کمکی با یک تثبیت کننده خلق دیگر همراه با لیتیوم بودند، با والپروات سدیم مقایسه کرده است. این افراد به شیوه نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند. معیارهای ورود عبارت بودند از:

۱) وجود اختلال دوقطبی نوع یک در دوره مانیا یا مختلط بر پایه معیارهای DSM-IV<sup>۱</sup>، ۲) فاصله سنی بین ۱۱ تا ۱۸ سال، ۳) عدم پاسخ درمانی و یا پاسخ درمانی ناکافی پس از چهار تا شش هفته درمان با دوز کافی لیتیوم و یا بازگشت و عود بیماری با وجود دریافت مقادیر کافی کربنات لیتیوم، ۴) نیاز به مصرف یک داروی تثبیت کننده خلق کمکی به صورت ترکیبی بر پایه تشخیص یک نفر فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان و ۵) رضایت بیمار و سرپرست او برای شرکت در بررسی.

بیمارانی که معیارهای زیر را داشتند از بررسی خارج شدند:

۱) بیماران عقب مانده ذهنی بر پایه تشخیص بالینی و یا آزمون هوشی (IQ کمتر از ۷۰)، ۲) مبتلایان به اختلال های نافذ رشد بر پایه شرح حال و تشخیص بالینی، ۳) بیمارانی که به دلیل شدت نشانه ها بر پایه ارزیابی بالینی توسط روانپزشک کودک و نوجوان نیازمند درمان ECT<sup>۳</sup> و یا درمان های دیگری بودند، ۴) در مواردی که بر پایه شرح حال پیشین و یا ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی از نظر مصرف والپروات سدیم و توپیرامات منع مصرف وجود داشت، ۵) سوء مصرف و یا وابستگی به مواد سه ماه پیش از بررسی، ۶) تشخیص هم زمان و یا سابقه قبلی بی اشتهایی عصبی، ۷) احتمال بارداری، ۸) وجود خطر خودکشی و نیاز به اقدامات درمانی دیگر، ۹) احتمال آسیب رساندن به دیگران و نیاز به درمان های دیگر، ۱۰) اختلال های تشنجی، ۱۱) وزن کمتر از ۳۰ کیلوگرم، ۱۲) سابقه سنگ کلیه در بیمار یا خانواده.

در دو نفر از بیماران به دلیل عدم تحمل افزایش هر پنج روز یک بار و در یک نفر پس از دو هفته، مقدار مصرف دارو به دلیل عوارض به نصف کاهش و سپس به طور تدریجی

افزایش داده شد. یک نفر به دلیل عدم پاسخ درمانی در هفته چهارم دارو را قطع کرده و از بررسی خارج شده بود که نتایج ارزیابی هفته چهارم آنها در هفته ششم نیز محاسبه شده است. پایین ترین دوز شروع والپروات ۱۰ mg/kg بود که هر دو روز یک بار و یا برحسب تحمل بیماران تا حداکثر mg/kg ۳۰-۲۰ افزایش یافت. میانگین سطح خونی والپروات پس از رسیدن به دوز درمانی  $22 \pm 64 \mu\text{g/ml}$  بود. در یک نفر از شرکت کنندگان دوز دارو پس از یک هفته درمان به دلیل عوارض کاهش داده شد. دو نفر هم به دلیل عدم پاسخ درمانی در هفته های دو و چهار از بررسی کنار رفتند که نتایج آنها در هفته های بعد تکرار و محاسبه شده است.

ویژگی های جمعیت شناختی توسط یک پرسش نامه گردآوری شد. تشخیص اختلالات به کمک مصاحبه بالینی با نوجوان توسط استادان فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان و بر پایه معیارهای DSM-IV و نیز مصاحبه نیمه ساختاریافته K-SADS-PL<sup>۴</sup> (کافمن<sup>۵</sup>، بیرماهر<sup>۶</sup>، برنت<sup>۷</sup> و راث<sup>۸</sup>، ۱۹۹۶) انجام شد. مصاحبه نیمه ساختاریافته K-SADS-PL نیز بر پایه معیارهای DSM-IV و برای تشخیص بسیاری از اختلال های روانپزشکی کودک و نوجوان از جمله اختلال های خلقی و سایکوتیک به کار می رود. این مصاحبه را افراد متخصص و یا آموزش دیده اجرا می کنند. ابزارهای به کار گرفته شده برای سنجش اثربخشی دارو عبارت بودند از:

**مقیاس نمره دهی مانیای بانگ:** مقیاسی است که برای نمره گذاری نشانه های اختلال دوقطبی در فاز مانیا به کار می رود. دارای نه پرسش و جمعاً ۶۰ نمره می باشد. این مقیاس به فارسی ترجمه و سپس به انگلیسی برگردانده شده و با نمونه اصلی انطباق داده شده است. پایایی و روایی این مقیاس در یک بررسی در اصفهان برای جمعیت ایرانی قابل قبول بوده است (شفیعی، برکتین، بشردوست و محمودی قرائی، ۲۰۰۳). کوچر<sup>۹</sup> (۱۹۹۷) ۵۰٪ کاهش در میانگین این مقیاس را شاخص بهبودی دانسته است.

**مقیاس تأثیر کلی بالینی (CGIS):** مقیاسی برای ارزیابی بالینگر از شدت اختلال است (کوچر، ۱۹۹۷) که شدت را از

- 1- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th. ed.)
- 2- intelligence quotient
- 3- electroconvulsive therapy
- 4- Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version
- 5- Kaufman
- 6- Birmaher
- 7- Brent
- 8- Rao
- 9- Kutcher

یکبار ۵ mg/kg به دوز آن افزوده می شد تا به حداکثر دوز ۳۰-۲۰ mg/kg برسد. توپیرامات نیز با دوز ۲۵ میلی گرم در روز شروع و هر سه روز یک بار ۲۵ میلی گرم تا حداکثر دوز ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی گرم در روز افزوده می شد. در مواردی که بیمار تحمل افزایش دوز را نداشت سرعت افزایش دوز بر حسب تحمل وی تنظیم می شد. بیماران در طی بررسی برای کنترل نشانه‌های پرخاشگری و یا تحریک پذیری یک داروی آنتی‌پسیکوتیک آتیپیک (ریسپریدون) دریافت می کردند. در مواردی که بیمار با دریافت ریسپریدون دچار عارضه می شد اولانزپین جایگزین می گردید. در پایان بررسی دوباره ارزیابی نشانه‌ها، میزان بهبودی، عوارض جانبی، میزان پذیرش درمان، اندازه‌گیری قد و وزن و شاخص‌های لیپید خون انجام می شد. تغییرات در مقیاس‌های ارزیابی در هریک از دو گروه تعیین و مقایسه شدند. برای تحلیل داده‌ها آزمون‌های آماری  $\chi^2$ ، t و تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر به کار برده شد.

### یافته‌ها

۳۰ نفر از نوجوانان ۱۱ تا ۱۸ ساله وارد بررسی شده و در دو گروه درمان کمکی با توپیرامات و والپروات سدیم قرار گرفتند. پس از کنار گذاشته شدن یک نفر به دلیل عوارض دارویی در گروه توپیرامات، ۲۹ نفر با میانگین سنی ۱۵/۷ سال (انحراف معیار ۱/۳)، [۱۴ نفر (۴۸/۳٪) در گروه توپیرامات و ۱۵ نفر (۵۱/۷٪) در گروه والپروات] در بررسی باقی ماندند. میانگین سنی در گروه والپروات ۱۵/۹ سال (انحراف معیار ۱/۵) و در گروه توپیرامات ۱۵/۵ سال (انحراف معیار ۱/۰۲) بود. به ترتیب در گروه والپروات و توپیرامات ۳/۳۳٪ (پنج نفر) و ۸/۴۲٪ (شش نفر) پسر و ۷/۶۶٪ (۱۰ نفر) و ۲/۵۷٪ (هشت نفر) دختر بودند. جدول ۱ برخی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و سطح اجتماعی-اقتصادی شرکت‌کنندگان را نشان می‌دهد. در گروه والپروات میانگین مدت اختلال و شمار دوره‌ها و بستری‌ها به ترتیب ۱۶ (انحراف معیار ۱۱/۵)، ۱/۷ (انحراف معیار ۰/۷) و ۱/۱ (انحراف معیار ۰/۶۱) و در گروه توپیرامات ۲۴ (انحراف معیار ۲۲/۸)، ۲/۲ (انحراف معیار ۰/۹۷) و ۱/۱ (انحراف معیار ۰/۹۹) بود. تفاوت دو گروه تنها در شمار دفعات بستری با برتری گروه توپیرامات معنی‌دار بود ( $p < 0.01$ ).

صفر تا هفت نمره گذاری می‌کند. بررسی‌های گوناگون نمره دو و کمتر را به‌عنوان شاخص بهبودی یا پسرفت اختلال در نظر گرفته‌اند (دلبلو<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۶).

**مقیاس ارزیابی کلی کودکان<sup>۲</sup> (CGAS):** مقیاسی برای ارزیابی عملکرد کودک است (شافر<sup>۳</sup> و همکاران، ۱۹۸۳). این مقیاس در زمینه‌های گوناگون عملکرد فرد را از صفر تا صد نمره گذاری می‌کند.

پس از تشخیص اختلال و نیاز به بهره‌گیری از درمان کمکی و کسب رضایت کتبی نوجوان و والدین، افراد به‌صورت تصادفی در دو گروه جای داده شدند. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و اطلاعات مربوط به بیماری و سوابق پیشین اختلال‌های پزشکی و روانپزشکی در پرسش‌نامه یادداشت می‌شد. سپس یک نفر دستیار روانپزشکی کودک و نوجوان مصاحبه K-SADS را برای هر کدام از آزمودنی‌ها انجام داده و نتایج را ثبت می‌کرد. آزمایش‌های مربوط به شمارش گلبولی، بیوشیمی خون، عملکرد کبد، کلیه و تیروئید و سنجش سطح لیپیدهای خون درخواست و نتایج آن در فرم مربوطه ثبت می‌شد. ارزیابی نشانه‌ها و میزان بهبودی توسط یک نفر دستیار روانپزشکی که نسبت به برنامه درمانی افراد آگاهی نداشت پیش از افزودن توپیرامات و در فواصل هر دو هفته یکبار به مدت شش هفته به کمک مقیاس‌های YMRS، CGIS، و CGAS انجام می‌شد. هر هفته یکبار عوارض دارویی توسط یک نفر دستیار روانپزشکی کودک و نوجوان، افزون بر کنترلی که روانپزشک مسئول بیمار انجام می‌داد، کنترل و ثبت می‌شد. علایم حیاتی (در موارد بستری) هر روز در پرونده بیمار چارت و در موارد سرپایی در هر ویزیت ارزیابی می‌شد. مشخصات درمان‌های دارویی شامل مقدار، سطح خونی (در مورد لیتیوم به‌صورت هفتگی و والپروات سدیم یکبار در طول درمان)، دفعات مصرف دارو در روز، تغییرات مقدار مصرف و دلایل تغییر یا قطع دارو و زمان قطع، به‌صورت هفتگی در فرم‌های ویژه ثبت می‌شد. برنامه درمان دارویی توسط یک نفر دستیار روانپزشکی کودک و نوجوان تعیین می‌شد و چهار نفر روانپزشک کودک و نوجوان بر برنامه درمانی نظارت داشته و در صورت لزوم می‌توانستند بر حسب شرایط، برنامه را تغییر دهند. برای تجویز دارو، روش تیتراسیون تدریجی به کار برده شد؛ به این ترتیب که والپروات سدیم با دوز ۱۰ mg/kg در دوزهای منقسم به درمان افزوده و هر سه روز



جدول ۱- توزیع فراوانی آزمودنی‌های پژوهش بر حسب برخی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و سطح اجتماعی- اقتصادی آزمودنی‌های گروه‌های توپیرامات (n=14) و والپروات (n=15)

جمع	گروه درمانی		توپیرامات	والپروات	جمع
	فراوانی (%)	فراوانی (%)			
جنس	پسر	۶ (۵۴/۵)	۵ (۴۵/۵)	۱۱ (۳۷/۸)	
	دختر	۸ (۴۴/۴)	۱۰ (۵۵/۶)	۱۸ (۶۲/۱)	
محل تولد	تهران	۶ (۵۴/۵)	۵ (۴۵/۵)	۱۱ (۳۷/۸)	
	سایر	۸ (۴۴/۴)	۱۰ (۵۵/۶)	۱۸ (۶۲/۱)	
تحصیلات	ابتدایی	۲ (۴۰)	۳ (۶۰)	۵ (۱۷/۲)	
	راهنمایی	۵ (۵۵/۶)	۴ (۴۴/۴)	۹ (۳۱)	
	دبیرستان	۷ (۵۰)	۷ (۵۰)	۱۴ (۴۸/۳)	
	دانشگاه	-	۱ (۱۰۰)	۱ (۳/۴)	
تحصیلات پدر	ابتدایی	۳ (۳۳/۳)	۶ (۶۶/۷)	۹ (۳۱)	
	راهنمایی	۴ (۶۶/۷)	۲ (۳۳/۳)	۶ (۲۰/۶۴)	
	دبیرستان	۳ (۴۲/۹)	۴ (۵۷/۱)	۷ (۲۴)	
	دانشگاه	۴ (۵۷/۱)	۳ (۴۲/۹)	۷ (۲۴)	
شغل پدر	آزاد	۱۰ (۵۸/۸)	۷ (۴۱/۲)	۱۷ (۵۸/۶)	
	کارمند	۲ (۲۸/۶)	۵ (۷۱/۴)	۷ (۲۴/۱)	
	بی‌کار	۲ (۴۰)	۳ (۶۰)	۵ (۱۷/۲)	

جدول ۲- اختلال‌های روانپزشکی در آزمودنی‌ها بر پایه مصاحبه K-SADS تا یک سال پیش از بررسی در گروه‌های توپیرامات (n=14) و والپروات (n=15)

نام اختلال	گروه درمانی		جمع
	توپیرامات (%)	والپروات (%)	
ADHD <sup>1</sup>	۷ (۵۰)	۶ (۴۰)	۱۳ (۴۴/۸)
OCD <sup>2</sup>	۴ (۲۸/۶)	۱ (۶/۷)	۵ (۱۷/۲)
SAD <sup>3</sup>	۳ (۲۱/۴)	۱ (۶/۷)	۴ (۱۳/۸)
Specific Phobia	۳ (۲۱/۴)	۱ (۶/۷)	۴ (۱۳/۸)
ODD <sup>4</sup>	۲ (۱۴/۳)	۰	۲ (۶/۹)
CD <sup>5</sup>	۱ (۷/۱)	۱ (۶/۷)	۲ (۶/۹)
Enuresis	۱ (۷/۱)	۲ (۱۳/۳)	۳ (۱۰/۳)
Tic Disorder	۱ (۷/۱)	۱ (۶/۷)	۲ (۶/۹)
PTSD <sup>6</sup>	۰	۱ (۶/۷)	۱ (۳/۴)
GAD <sup>7</sup>	۰	۲ (۱۳/۳)	۲ (۶/۹)

1- Attention Deficit Hyperactivity Disorder; 2- Obsessive-Compulsive Disorder; 3- Separation Anxiety Disorder; 4- Oppositional Defiant Disorder; 5- Conduct Disorder; 6- Posttraumatic Stress Disorder; 7- Generalized Anxiety Disorder

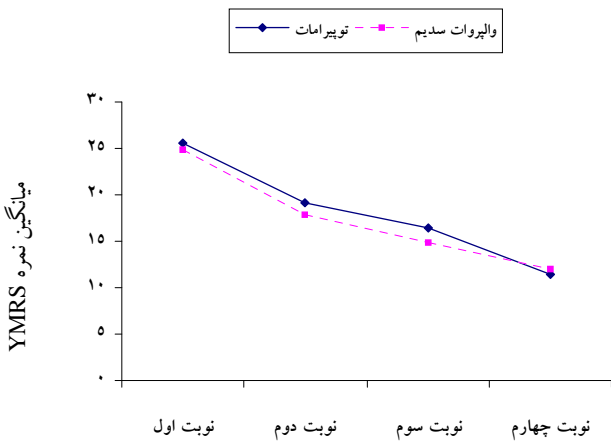
هم چنین نمره میانگین مقیاس‌های YMRS و CGIS، پیش از مداخله درمانی و میزان عملکرد شرکت کنندگان در یک سال پیش از مداخله درمانی بر پایه مقیاس CGAS در دو گروه مقایسه شد ( $p < 0/05$ ).

در آغاز درمان میانگین دوز ریسپریدون بین دو گروه توپیرامات و والپروات به ترتیب  $3 \pm 1/59$  و  $3/07 \pm 1/18$  میلی گرم و سطح خونی لیتیوم  $0/95 \pm 0/18$  و  $0/95 \pm 0/10$  میلی‌اکی‌والان بر لیتر بود. دو گروه تفاوت معنی‌داری در دوز دریافتی ریسپریدون و سطح خونی لیتیوم در آغاز بررسی نداشتند.

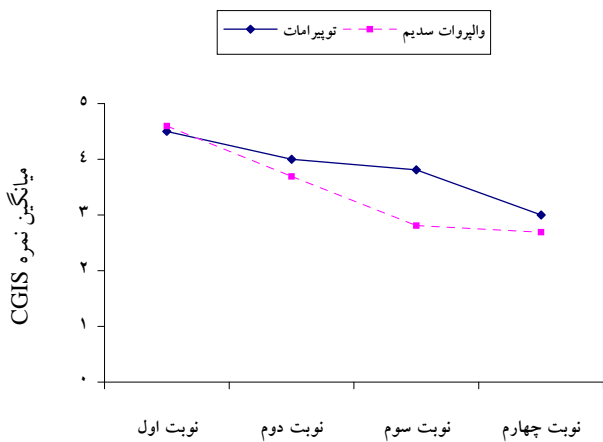
$40/8$ ٪ (۱۲ نفر) دوره مانیا و  $59/24$ ٪ (۱۷ نفر) دوره مختلط اختلال را داشته و  $44/2$ ٪ (۱۳ نفر) نشانه‌های پس‌یکوز را نشان دادند. این نسبت‌ها برای گروه توپیرامات به ترتیب  $28/5$ ٪ (۴ نفر)،  $71/4$ ٪ (۱۰ نفر) و  $49/9$ ٪ (۷ نفر) و برای گروه والپروات،  $53/2$ ٪ (۸ نفر)،  $46/7$ ٪ (۷ نفر) و  $40$ ٪ (۶ نفر) بود.

جدول‌های ۲ و ۳ فراوانی سایر اختلال‌های روانپزشکی همراه را تا یک سال پیش از اختلال و در یک سال اخیر نشان می‌دهند.

طول بررسی نشان می‌دهند. با در نظر گرفتن ۵۰٪ کاهش در مقیاس YMRS و کسب نمره ۲ و کمتر در مقیاس CGIS به عنوان معیار بهبودی نیز مقایسه دو گروه به کمک آزمون آماری  $\chi^2$  نشان داد که در گروه‌های توپیرامات و والپروات به ترتیب ۱۰ نفر (۷۱/۴٪) و ۹ نفر (۶۰٪) در مقیاس YMRS بهبودی داشته‌اند و این مقادیر برای مقیاس CGIS به ترتیب ۷ نفر (۵۰٪) و ۱۰ نفر (۶۶/۷٪) بود. تفاوت‌های دیده شده میان دو گروه معنی دار نبود. تفاوت میانگین پیش‌آزمون و پس‌آزمون مقیاس CGAS به ترتیب برای گروه‌های توپیرامات و والپروات  $22/2 \pm 8/9$  و  $22/8 \pm 12/6$  به دست آمد. تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر تفاوت میانگین‌ها را معنی دار نشان نداد.



شکل ۱- مقایسه سیر تغییرات میانگین نمره مقیاس نمره‌دهی مانیای باتک (YMRS) در طی درمان در دو گروه تحت درمان با توپیرامات و والپروات سدیم



شکل ۲- مقایسه سیر تغییرات میانگین نمره مقیاس تاثیر کلی بالینی (CGIS) در طی درمان در دو گروه تحت درمان با توپیرامات و والپروات سدیم

جدول ۳- اختلال‌های روانپزشکی هم‌زمان در آزمودنی‌های دو گروه توپیرامات (n=14) و والپروات (n=15) بر پایه مصاحبه K-SADS در یک سال گذشته

نام اختلال	گروه درمانی		جمع فراوانی (%)
	توپیرامات فراوانی (%)	والپروات فراوانی (%)	
ADHD	۷ (۵۰)	۵ (۳۳/۳)	۱۲ (۴۱/۴)
CD	۳ (۲۱/۴)	۲ (۱۳/۳)	۵ (۱۷/۲)
OCD	۳ (۲۱/۴)	۲ (۱۳/۳)	۵ (۱۷/۲)
Specific Phobia	۳ (۲۱/۴)	۰ (۰)	۳ (۱۰/۳)
Tic Disorder	۲ (۱۴/۳)	۱ (۶/۷)	۳ (۱۰/۳)
PTSD	۲ (۱۴/۳)	۱ (۶/۷)	۳ (۱۰/۳)
ODD	۲ (۱۴/۳)	۰ (۰)	۲ (۶/۹)
Enuresis	۰ (۰)	۱ (۶/۷)	۱ (۳/۴)
GAD	۰ (۰)	۱ (۶/۷)	۱ (۳/۴)

تغییر میانگین نمره‌های YMRS و CGIS در طول درمان برای توپیرامات از نظر آماری بر پایه تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر معنی دار بود. هم‌چنین پس از شش هفته درمان، میانگین نمره CGAS از  $28/57 \pm 7/4$  پیش از بررسی به  $50/85 \pm 7/2$  پس از آن رسید. میانگین‌های یادشده به کمک آزمون آماری t تفاوت معنی دار نشان دادند ( $p < 0/001$ ).

تغییر میانگین نمره‌های YMRS و CGIS در طول درمان برای توپیرامات از نظر آماری بر پایه تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر معنی دار بود. هم‌چنین میانگین نمره CGAS از  $28/33 \pm 9/7$  پیش از بررسی به  $51/13 \pm 11/6$  پس از بررسی رسید که آزمون‌های آماری t تفاوت موجود را معنی دار نشان داد ( $p < 0/001$ ).

در پایان، میانگین سطح خونی لیتیوم در گروه‌های توپیرامات و والپروات به ترتیب  $1 \pm 0/16$  و  $0/91 \pm 0/20$  میانگین دوز دریافتی ریسپریدون  $3/27 \pm 2/05$  و  $2/9 \pm 2/04$  بود. میانگین دوز دریافتی لیتیوم، ریسپریدون، و بی‌پریدین و نیز میانگین سطح خونی لیتیوم در طی بررسی در دو گروه بر پایه تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر مقایسه شد. تغییرات در هیچ کدام از موارد بین دو گروه معنی دار نبود.

تغییر میانگین نمره YMRS و CGIS در طول بررسی بین دو گروه بر پایه آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر معنی دار بود ( $p < 0/001$ ). شکل‌های ۱ و ۲ تغییرات نمره مقیاس‌های YMRS و CGIS را در دو گروه در

## بحث

در این بررسی داروی توپیرامات به عنوان درمان کمکی با یک داروی تثبیت کننده استاندارد خلق یعنی والپروات سدیم مقایسه شد. یافته‌های این بررسی کمک می‌کند در مواردی که برای درمان اختلال دوقطبی نوجوانان نیاز به درمان کمکی است و به کارگیری والپروات سدیم با محدودیت همراه است بتوان از یک داروی جایگزین بهره گرفت. این بررسی نشان داد که دو گروه شرکت کننده از نظر جنس، شاخص‌های مربوط به مدت، شمار دوره‌های عود و شمار دفعات بستری و نمرات اولیه مقیاس‌های YMRS، CGAS و CGIS باهم تفاوت چشم‌گیری ندارند. یافته‌های این بررسی هم چنین نشان دادند که تغییرات دوز دریافتی ریسپریدون، لیتیوم و سطح سرمی لیتیوم در طول بررسی برای دو گروه یکسان بوده است.

در زمینه اثربخشی دو داروی توپیرامات و والپروات سدیم نتایج نشان دادند که داروی توپیرامات می‌تواند پس از شش هفته درمان و با دوز متوسط نزدیک به ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه باعث کاهش چشم‌گیر نمره مقیاس YMRS و بهبود نشانه‌های مانیا شود. هم چنین می‌تواند شاخص عملکرد بیماران را بر پایه مقیاس CGAS به میزان چشم‌گیری بهبود بخشد. هم چنین نتایج نشان دادند که تغییر این شاخص‌ها در گروه والپروات نیز به لحاظ آماری معنی‌دار است. در این بررسی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه درمانی در تغییر شاخص‌ها در طول درمان وجود نداشته است. ولی نتایج نشان می‌دهند که در گروه توپیرامات ۷۱/۴٪ و در گروه والپروات ۶۰٪ بیماران، ۵۰٪ کاهش در نمره مقیاس YMRS داشته‌اند. در زمینه مقیاس CGIS نیز ۵۰٪ افراد تحت درمان با توپیرامات و ۶۶/۷٪ افراد تحت درمان با والپروات بهبود یافتند.

بررسی‌های موجود به صورت کنترل نشده اثربخشی توپیرامات را بررسی نموده‌اند. در یک بررسی (باک<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۵) توپیرامات و والپروات به عنوان درمان کمکی اختلال دوقطبی همراه با ریسپریدون به کار برده شد. بر پایه ارزیابی‌هایی که در هفته‌های یک، سه و شش انجام شده بود، ۶۷٪ کاهش در مقیاس YMRS و ۵۶/۶٪ کاهش در مقیاس CGIS برای گروه توپیرامات گزارش کردند که این کاهش برای گروه والپروات به ترتیب ۶۳/۷٪ و ۵۸/۲٪ بود. وزن و BMI در گروه والپروات افزایش ۳/۶٪ و ۳/۳٪ داشتند؛ در حالی که در گروه توپیرامات کاهش ۰/۵٪ و ۰/۴٪ داشتند.

یافته‌های این بررسی تا اندازه‌ای با یافته‌های بررسی حاضر هم‌خوانی دارد. بررسی‌های دیگری که اثربخشی توپیرامات را ارزیابی کرده‌اند به جز در یک مورد، در سایر موارد کنترل نشده بوده‌اند. در تنها بررسی کنترل شده توپیرامات توانسته است نسبت به پلاسبو شاخص‌های YMRS را در روز ۲۸ درمان بهبود بخشد (دلبلو و همکاران، ۲۰۰۵).

چندین بررسی کنترل نشده (مک‌ایتنایر<sup>۲</sup>، ریکاردلی<sup>۳</sup>، بیندر<sup>۴</sup>، کازوماکار<sup>۵</sup>، ۲۰۰۵) گزارش نموده‌اند که توپیرامات توانسته است شاخص‌های YMRS و CGIS را بهبود بخشد. چندین بررسی (لیکوراس<sup>۶</sup> و هاتسیمانولیس<sup>۷</sup>، ۲۰۰۴؛ دلبلو و همکاران، ۲۰۰۲؛ بارتزمن<sup>۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۵) نیز توپیرامات را به صورت درمان کمکی در فاز حاد و نگهدارنده اختلال همراه سایر تثبیت کننده‌های خلق به کار برده‌اند که بهبود در شاخص‌های YMRS و CGIS را چشم‌گیر گزارش کرده‌اند و بیماران دارو را به خوبی تحمل نموده‌اند. یافته‌های این بررسی‌ها با بررسی حاضر هم‌خوانی دارد.

اگرچه در این بررسی هر دو دارو توانسته‌اند شاخص‌های مربوط به اختلال را بهبود بخشند و بین دو دارو تفاوتی از این نظر دیده نشده است، ولی این یافته می‌تواند تحت تأثیر عوامل گوناگونی از جمله شمار کم نمونه‌ها در هر گروه درمانی باشد. چنانچه حجم نمونه بیشتر از این می‌بود، ممکن بود تغییرات در دو گروه معنی‌دار شوند. محدودیت دیگر پژوهش وجود اختلال‌های متعدد هم‌زمان بود که گاهی نشانه‌های آنها با نشانه‌های اختلال دوقطبی هم‌پوشانی داشتند. این مسأله هم بر ارزیابی کمی و کیفی علایم در طول درمان اثر گذاشته و هم اجازه نمی‌دهد تا اثر خالص دارو بر نشانه‌های اختلال دوقطبی ارزیابی شود. از سوی دیگر یک‌دست نبودن دوره اختلال و وجود اشکال مختلط اختلال و نشانه‌های پس‌کوز نیز می‌تواند بر ارزیابی علایم اثر بگذارد و چون در این بررسی مقیاسی برای اندازه‌گیری نشانه‌های افسردگی در موارد مختلط اختلال به کار برده نشده است، ارزیابی ضعیف بالینگر از میزان بهبودی کلی و نیز بهبود کمتر عملکرد می‌تواند به دلیل وجود نشانه‌های افسردگی باشد که به درمان پاسخ نداده و قابل شناسایی هم نبوده‌اند. دوسوکورنوبودن بررسی نیز محدودیت دیگری است که می‌تواند بر نتایج اثر داشته باشد. هرچند فرد

- |                 |             |
|-----------------|-------------|
| 1- Bahk         | 2- McIntyre |
| 3- Riccardelli  | 4- Binder   |
| 5- Kusumakar    | 6- Lykouras |
| 7- Hatzimanolis | 8- Bartzman |



- Chen, C. K., Shiah, I. S., Yeh, C. B., Mao, W. C., & Chang, C. C. (2005). Combination treatment of clozapine and topiramate in resistant rapid-cycling bipolar disorder. *Clinical Neuropharmacology*, 3, 136-138.
- Delbello, M. P., Findling, R. L., Kushner, S., Wang, D., Olson, W. H., Capece, J. A., Fazzino, L., & Rosenthal, N. R. (2005). A pilot controlled trial of Topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 539-547.
- Delbello, M. P., Kowatch, R. A., Adler, C. M., Stanford, K. E., Welge, J., Barzman, D., Nelson, E., & Strakowski, S. (2006). A double blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 305-313.
- Delbello, M. P., Kowatch, R. A., Warner, J., Schwiers, M. L., Rappaport, K. B., Daniels, J. P., Keith, D. F., & Stephen, M. (2002). Adjunctive topiramate treatment for pediatric bipolar disorder: A retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 12, 323-330.
- Geller, B., & Luby, J. (1997). Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 1168-1176.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., & Rao, U. (1996). *Diagnostic interview Kiddi-SADS-present and lifetime version* Available on: <http://www.wpic.pitt.edu/ksads>.
- Kowatch, R. A., Fristad, M., Birmaher, B., Wagner, K. D., Findings, R. L., & Hellander, M. (2005). Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 213-223.
- Kowatch, R., Suppes, T., Carmody, T., Bucci, J., Hume, J., Kromelis, M., Emslie, G., Weinberg, W., & Rush, A. G. (2000). Effect size of lithium, divalproex, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 713-720.
- Kutcher, S. P. (1997). *Child and adolescent psychopharmacology*. Philadelphia: WB Saunders Company.
- Lykouras, L., & Hatzimanolis, J. (2004). Adjunctive topiramate in the maintenance treatment of bipolar disorders: An

ارزیابی کننده، از نشانه‌ها، تشخیص اختلال و نوع درمان آگاه نبوده است ولی بیماران از نوع درمانشان اطلاع داشته‌اند. کوتاه‌بودن مدت ارزیابی نشانه‌ها، محدودیتی است که ممکن است امکان مقایسه اثر درمانی را فراهم نکند.

محدودیت دیگر به کارنبردن گروه کنترل و عدم مقایسه این داروها با دارونما است. اگرچه والپروات سدیم یک تثبیت کننده خلق استاندارد است و بررسی‌های کنترل شده اثربخشی آن را در بزرگسالان نشان داده‌اند، ولی بررسی کنترل شده در مقایسه با پلاسبو در کودکان و نوجوانان گزارش نشده است.

انجام بررسی‌هایی با حجم نمونه بیشتر، به کار بردن ابزارهایی برای سنجش نشانه‌های افسردگی، کنترل کردن دوز سایر داروهای مؤثر بر خلق مانند ریسپریدون، به کاربردن گروه کنترل با پلاسبو، انجام بررسی دوسو کور و طراحی بررسی‌های طولانی تر برای ارزیابی اثر دارو در فاز نگهدارنده در بررسی‌های آینده پیشنهاد می‌شود.

## سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران و همکاری صمیمانه همکاران محترم به‌ویژه روانشناسان، مددکاران، سرپرستاران و پرستاران محترم بخش پسران و دختران بیمارستان روزبه قدردانی می‌شود.

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۲/۱۲؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۸۶/۵/۲۷؛

پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۷/۲

## منابع

- Bahk, M. W., Shin, Y. C., Woo, J. M., Yoon, B. H., Lee, J. S., Jon, D. I., Chung, S. K., Choi, S. K., Paik, I. H., & Pae, C. U. (2005). Topiramate and divalproex in combination with risperidone for acute mania: A randomized open-label study. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, 29, 115-121.
- Bartzman, D. H., DelBello, M. P., Kowatch, R. A., Warner, J., Rofey, D., Stanford, K., Rappaport, K., Daniels, J. P., & Strakowski, S. M. (2005). Adjunctive Topiramate in hospitalized children and adolescents with Bipolar disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15, 931-937.

- open label study. *Current Medical Research and Opinion*, 20, 843-848.
- McIntyre, R. S., Riccardelli, R., Binder, C., & Kusumakar, V. (2005). Open label adjunctive topiramate in the treatment of unstable bipolar disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50, 415-422.
- Saxena, K., Howe, M., Simeonova, D., Steiner, H., & Kiki, C. (2006). Divalproex sodium reduced overall aggression in youth at high risk for bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 252-259.
- Shaffer, D., Gould, M., Brasic, J., Ambrosini, P., Fischer, P., Bird, H., & Aluwahlia, S. (1983). A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, 40, 1228-1231.
- Shafiee, K., Barakatain, M., Bashardoost, N., & Mahmoodi-gharaei, J. (2003). The rate of clinical response of oral loading sodium valproate in acutely manic patient. *Journal of Research in Medical Sciences*, 8, 25-29.
- Suppes, T. (2002). Review of topiramate for treatment of bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 599-609.
- Vieta, E., Sanches-monero, J., Goikolea, J. M., Colom, F., Martinez-Aran, A., Benabarre, A., Corbella, B., Torrent, C., Comes, M., Reinares, M., & Brugue, E. (2004). Effect on weight outcome of long term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *Clinical Psychopharmacology*, 24, 374-378.
- Wagner, K. D., Weller, E., Carlson, G., Sachs, G., Biederman, J., Frazier, J., Wozniak, P., Tracy, K., Weller, R., & Bowden, C. (2002). An open trial of divalproexin children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1224-1230.

## Topiramate and Sodium Valproate as Adjunctive Therapy to Lithium Carbonate in Treatment of Bipolar Disorder in Adolescents: A Randomized Clinical Trial

Mahmoudi-gharaei, J., Alaghband-rad, J., Faridhoseini, F., Mohammadi, M. R., Tehranidoost, M., Shahrivar, Z., Ghaeli, P., & Faghihi, T. (2008). Topiramate and Sodium Valproate as adjunctive therapy to lithium carbonate in treatment of bipolar disorder in adolescents: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*, 14, 122-130.

### Abstract

**Objectives:** In this study the effect of topiramate as adjunctive therapy to lithium on mood disorder in adolescents is compared to that of sodium valproate.

**Method:** In a randomized clinical trial, 30 adolescents with bipolar mood disorder in the manic or mixed phase were treated with either topiramate or sodium valproate. All participants had either not responded adequately to a 4 to 6 week period of treatment with lithium carbonate, or had relapsed after a period of remission and needed additional mood-stabilizing drug. Responses were evaluated using Young Mania Rating Scale, Clinical Global Impression Scale and Children Global Assessment Scale.

**Results:** Many of the demographic properties of both groups were similar. In each group the mean of the decrease in symptoms and degree of remission were significant ( $p < 0.001$ ), but the comparison between the two groups did not yield a statistically significant difference.

**Conclusion:** Both topiramate and sodium valproate can be effective in the treatment of adolescent bipolar mood disorder and there is probably no difference in their efficacy.

**Key words:** bipolar disorder, adolescents, mood stabilizer, sodium valproate, topiramate, lithium, mania

Javad Mahmoudi-gharaei\*, Javad Alaghband-rad<sup>a</sup>, Farhad Faridhoseini<sup>b</sup>, Mohammad Reza Mohammadi<sup>c</sup>, Mahdi Tehranidoost<sup>a</sup>, Zahra Shahrivar<sup>d</sup>, Padideh Ghaeli<sup>e</sup>, Toktam Faghihi<sup>f</sup>

\* Corresponding author: Child and Adolescent Psychiatrist, Centre for Psychiatric and Psychological Research, Tehran University of Medical Sciences, Rozbeh Hospital, South Kargar Ave., Tehran, Iran, IR.

Fax: +9821-55419113

E-mail: jmahmoudi@razi.tums.ac.ir

<sup>a</sup> Child and Adolescent Psychiatrist, Associate Prof. of Tehran University of Medical Sciences;

<sup>b</sup> Psychiatric Resident, Assistant Prof. of Shahid Beheshti University of Medical Sciences; <sup>c</sup> Child and Adolescent Psychiatrist, Professor of Tehran University of Medical Sciences; <sup>d</sup> Child and Adolescent Psychiatrist, Assistant Prof. of Tehran University of Medical Sciences; <sup>e</sup> Clinical Pharmacology Specialist, Associate Prof. of Tehran University of Medical Sciences; <sup>f</sup> Resident of Clinical Pharmacology, Tehran University of Medical Sciences.