



## والپروات سدیم: درمان مکمل در اختلال وسواسی - اجباری

دکتر همایون امینی\*، دکتر علی فرهودیان\*\*، دکتر مجید صادقی\*\*\*،  
دکتر محمداسماعیل ساوری\*\*\*، دکتر شاهین آخوندزاده\*\*\*\*، دکتر ونداد شریفی\*

### چکیده

**هدف:** پژوهش حاضر با هدف بررسی میزان اثربخشی والپروات سدیم به عنوان یک داروی مکمل در بیماران مبتلا به اختلال وسواسی - اجباری انجام شد.

**روش:** ۴۲ بیمار مبتلا به اختلال وسواسی - اجباری در یک بررسی دو سوکور به مدت ۸ هفته در دو گروه فلوکستین با والپروات سدیم یا فلوکستین با دارونما تحت درمان قرار گرفتند. میزان اثربخشی این مکمل درمانی با مقیاس وسواسی - اجباری ییل - براون و پرسشنامه‌ی افسردگی بک ارزیابی شد. داده‌های پژوهش به کمک آزمون آماری t، من ویتنی و تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر تحلیل گردیدند.

**یافته‌ها:** ۱۲ نفر از بیماران گروه والپروات سدیم و ۱۱ نفر از بیماران گروه دارونما بررسی را به پایان رساندند. این بررسی نشان داد که میزان اثربخشی والپروات سدیم در دو گروه تفاوت معنی‌داری پدید نیاورده است. بروز سردرد، اضطراب و بی‌خوابی در گروه دارونما و بروز لرزش در گروه والپروات سدیم بیشتر بود.

**نتیجه:** این بررسی نشان داد که والپروات سدیم به عنوان یک درمان مکمل، اثر درمانی اضافی در بیماران مبتلا به اختلال وسواسی - اجباری در طول ۸ هفته ندارد.

- :

\* روانپزشک، استادیار مرکز تحقیقات روانپزشکی و روانشناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، چهارراه لشکر، بیمارستان روزبه.

\*\* روانپزشک، تهران، خیابان مطهری، خیابان کوه نور، خیابان اول، مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور (نویسنده مسئول).

E-mail: alifarhoodian@yahoo.com

\*\*\* روانپزشک، دانشیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، چهارراه لشکر، بیمارستان روزبه.

\*\*\*\* روانپزشک، تهران، خیابان کارگر جنوبی، چهارراه لشکر، بیمارستان روزبه.

\*\*\*\*\* سایکوفارماکولوژیست، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران. تهران، خیابان کارگر جنوبی، چهارراه لشکر، بیمارستان روزبه.

افزایش یافته بود (فان<sup>۲۲</sup>، ۱۹۷۸). در بررسی دیگری شیا<sup>۲۳</sup>، یاتام<sup>۲۴</sup>، لم<sup>۲۵</sup> و زیس<sup>۲۶</sup> (۱۹۹۷) افزایشی در پیام‌رسان عصبی سروتونین، با تحریک زیر آستانه‌ای اتورسپتورهای پیش سیناپسی 5-HT<sub>1A</sub> گزارش نمودند. اثرات والپروات سدیم بر روی سامانه‌های سروتونرژیک و دوپامینرژیک می‌تواند دلیل خوبی برای اثرات درمانی آن در اختلال وسواسی-اجباری در بیماران باشد که نشانه‌هایی از اختلال‌های عصب‌شناختی و یا الکتروآنسفالوگرام (EEG) غیرطبیعی دارند (سادوک و سادوک، ۲۰۰۰).

در ارتباط با اثربخشی والپروات سدیم در درمان اختلال وسواسی-اجباری، لوکاتلی<sup>۲۷</sup>، گرین‌برگ<sup>۲۸</sup>، جولیت<sup>۲۹</sup> و دنیس<sup>۳۰</sup> (۱۹۹۸) درمان OCD<sup>۳۱</sup> را تنها با بهره‌گیری از والپروات سدیم گزارش کردند. دلتیتو<sup>۳۲</sup> (۱۹۹۴) گزارش نمود که اثربخشی والپروات سدیم می‌تواند به علت افزایش تحمل بیماران نسبت به عوارض جانبی مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین باشد.

پژوهش‌هایی که اثر سروتونرژیک و دوپامینرژیک والپروات سدیم را بررسی نموده‌اند، ارزش بالینی این دارو را در درمان اختلال وسواسی-اجباری ارزیابی نکرده‌اند. هیچ‌یک از بررسی‌هایی که در ارتباط با اثر والپروات سدیم در درمان این اختلال‌ها انجام شده‌اند،

اختلال وسواسی-اجباری با شیوع نزدیک به ۲٪ در جمعیت عمومی از شایع‌ترین اختلال‌های روانپزشکی می‌باشد (کارنو<sup>۱</sup>، گلدینگ<sup>۲</sup> و سورنسون<sup>۳</sup>، ۱۹۸۸؛ وایسمن<sup>۴</sup>، بلند<sup>۵</sup> و کانینو<sup>۶</sup>، ۱۹۹۴). ۲۰٪ از بیماران مبتلا به اختلال وسواسی-اجباری به درمان پاسخ نمی‌دهند و ۳۰-۲۰٪ آنان پاسخ نسبی به درمان می‌دهند (پیناس<sup>۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۰). بررسی‌ها نشان داده‌اند که آسیب‌شناسی اختلال وسواسی-اجباری به سامانه‌ی سروتونرژیک وابسته است. یکی از شواهد مهم تأییدکننده‌ی این یافته، پاسخ منحصر به فرد نشانه‌های این اختلال به داروهای مهارکننده باز جذب سروتونین است. این داروها فعالیت پیام‌رسان عصبی<sup>۸</sup> سروتونین را در دستگاه عصبی مرکزی افزایش می‌دهند (سادوک<sup>۹</sup> و سادوک، ۲۰۰۰).

البته وجود درصد زیاد بیماران مقاوم به درمان می‌تواند نشانگر این باشد که سامانه‌های دیگری نیز افزون بر سامانه‌ی سروتونرژیک در آسیب‌شناسی اختلال وسواسی-اجباری نقش دارند. داروی ضد تشنج والپروات سدیم افزون بر آن‌که بر سامانه‌ی GABA<sup>۱۰</sup> تأثیر می‌گذارد، بر سامانه‌ی سروتونرژیک و دوپامینرژیک نیز اثر دارد (مک‌الروی<sup>۱۱</sup>، پاپ<sup>۱۲</sup> و کک<sup>۱۳</sup>، ۲۰۰۰). لوشر<sup>۱۴</sup> و هوناک<sup>۱۵</sup> (۱۹۹۶) در یک بررسی آزمایشی نشان دادند که والپروات سدیم در دوزهای ضد تشنج، اثرات سروتونرژیک را در بافت مغزی موش‌ها القا می‌کند و هم‌چنین سوخت‌وسازهای دوپامین را در مناطق ویژه‌ای از مغز از جمله منطقه‌ی پیشانی افزایش می‌دهد. بررسی دیگری (میز<sup>۱۶</sup>، کالابرس<sup>۱۷</sup>، جایاتیلاک<sup>۱۸</sup> و ملتزر<sup>۱۹</sup>، ۱۹۹۷) بر روی ۱۰ بیمار در فاز مانیا نشان داد که مصرف والپروات سدیم می‌تواند فعالیت 5-HT<sup>۲۰</sup> یا سروتونین را در مغز افزایش دهد.

در سال ۱۹۷۸ یک مورد تشنج میوکلونوس به دنبال آنوکسی گزارش شد که پس از درمان با والپروات سدیم سطح 5-HIAA<sup>۲۱</sup> در مایع مغزی نخاعی بیمار

1- Karno	2- Golding
3- Sorrensson	4- Weissman
5- Bland	6- Canino
7- Pinhas	8- neurotransmitter
9- Sadock	
10- Gamma Amino Butyric Acid	
11- McElroy	12- Pope
13- Keck	14- Loscher
15- Honack	16- Maes
17- Calabrese	18- Jayathilake
19- Meltzer	
20- 5-Hydroxy Tryptamine	
21- 5-Hydroxy Indole Acetic Acid	
22- Fahn	23- Shiah
24- Yatham	25- Lam
26- Zis	27- Locatelli
28- Greanberg	29- Juliet
30- Denis	
31- Obsessive Compulsive Disorder	
32- Deltito	

چه در بیماران با اختلال‌های عصب‌شناختی و چه در بیماری که لوکاتلی گزارش نموده، روش دوسوکور، تصادفی یا دارونما به کار نبرده‌اند.

این پژوهش با هدف ارزیابی اثربخشی والپروات سدیم به عنوان درمان مکمل در بیماران مبتلا به اختلال وسواسی- اجباری که فلوکستین دریافت می‌کرده‌اند انجام شده است.

فرضیه‌ی پژوهش این بود که افزودن والپروات سدیم به رژیم درمانی فلوکستین اثرات درمانی آن را افزایش و عوارض جانبی آن را کاهش می‌دهد.

این پژوهش یک بررسی بالینی دوسوکور با دارونما است. آزمودنی‌های پژوهش ۴۲ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان روزبه در پاییز و زمستان ۱۳۸۰ بوده‌اند که دست کم دو روانپزشک با توجه به معیارهای DSM-IV<sup>۱</sup> تشخیص اختلال وسواسی- اجباری را برای آنها عنوان نموده و معیارهای ورود به پژوهش را دارا بوده‌اند. آزمودنی‌ها پس از اعلام رضایت کتبی آگاهانه وارد بررسی شدند. روش انتخاب بیماران به صورت نمونه‌گیری در دسترس بود.

داشتن سن بین ۱۸ تا ۶۵ سال و نمره‌ی بیشتر از ۱۶ در جدول نمره‌دهی ییل- براون (Y-BOCS)<sup>۲</sup> (گودمن<sup>۳</sup> و همکاران، ۱۹۸۹)، معیارهای ورود بودند و داشتن اختلال پسیکوتیک، اختلال خلقی دو قطبی، اختلال مرتبط با مواد، اختلال شخصیتی مرزی یا اسکیزوتیپی، عقب‌ماندگی ذهنی بارز، بارداری یا شیردهی، بیماری سیستمیک داخلی و عصب‌شناختی، هم‌چنین داشتن حساسیت به والپروات سدیم یا فلوکستین معیارهای خروج از پژوهش به‌شمار می‌رفتند.

بیماران انتخاب شده برپایه‌ی جدول اعداد تصادفی توسط کارکنان داروخانه‌ی بیمارستان که از وضعیت بیماران آگاهی نداشتند، به دو گروه تقسیم می‌شدند و به صورت سرپایی تحت درمان قرار می‌گرفتند. پژوهشگر که خود درمان بیماران را برعهده داشت، تا پایان بررسی از گروه بیماران آگاهی نداشت. برای

همه‌ی بیماران، فلوکستین در آغاز به مقدار ۲۰ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شد و هر سه روز ۲۰ میلی‌گرم افزوده می‌شد تا در پایان هفته اول به ۶۰ میلی‌گرم در روز برسد. یک گروه، والپروات سدیم را به میزان ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز و گروه دیگر به جای آن دارونما دریافت کردند. والپروات سدیم در آغاز به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شد و هر سه روز ۲۰۰ میلی‌گرم افزوده می‌شد تا به ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز می‌رسید. در صورتی که شکایتی از بی‌خوابی وجود داشت، تا ۲ میلی‌گرم لورازپام و اگر شکایتی از لرزش وجود داشت، ۳۰ میلی‌گرم پروپرانولول در روز برای وی تجویز می‌شد. بیماران در این مدت از هیچ روش غیر دارویی خاصی بهره نمی‌بردند.

این بررسی برای ۸ هفته برنامه‌ریزی شده بود. بیماران در آغاز بررسی و پس از شروع درمان هر دو هفته با پرسشنامه‌ی ییل- براون از نظر شدت افکار و اعمال وسواسی، و پرسشنامه‌ی افسردگی بک (BDI)<sup>۴</sup> (بک<sup>۵</sup> و استیر<sup>۶</sup>، ۱۹۸۸) برای سنجش شدت افسردگی خودگزارشی افسردگی است که برای اندازه‌گیری شدت نشانه‌های افسردگی تهیه شده است. بک و درابیس<sup>۷</sup> (۱۹۸۸)، به نقل از ذوالفقاری، (۱۳۷۷) بر این باورند که این آزمون را به عنوان مقیاسی برای ارزیابی شدت افسردگی در هر جلسه می‌توان به کار برد. در ایران نیز اعتبار و پایایی پرسش‌نامه‌ی بک برای سنجش شدت افسردگی تأیید شده است (پورشهباز، ۱۳۷۲). در بررسی حاضر، نسخه‌ای که یزداندوست، رضوان‌طلب و پیروی (۱۳۸۰) آن را ترجمه و انطباق نموده، به کار برده شده است. هم‌چنین عوارض جانبی ناخواسته داروها نیز با پرسش‌نامه‌ای که با این هدف تنظیم گردیده بود ارزیابی شدند. ارزیابی عوارض ناخواسته

1- Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4<sup>th</sup> ed.)

2- Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

3- Goodman

4- Beck Depression Inventory

5- Beck

6- Steer

7- Drubis

نیز توسط خود درمانگر انجام شد. هم‌چنین در آغاز بررسی و پس از ۴ و ۸ هفته، شمارش سلول‌های خونی (CBC) و پلاکت، آزمایش‌های کارکرد کبدی و سطح سرمی سدیم برای هر بیمار انجام شد.

متغیر اثربخشی بر اساس کاهش نمره‌ی کل ییل-براون نسبت به روز صفر ارزیابی شد و آن دسته از بیمارانی که نمره‌ی Y-BOCS آنها دست‌کم ۰/۴۰٪ کاهش نشان داده بود، به عنوان پاسخ دهنده به درمان شناخته شدند (گودمن و مک دوگل<sup>۲</sup>، ۱۹۹۰).

از ۴۲ بیماری که وارد بررسی شدند، ۷ نفر (۶ نفر از گروه والپروات سدیم و یک نفر از گروه دارونما) پس از نخستین مصاحبه، دیگر مراجعه نکردند و در نتیجه از نظر آنالیز آماری کنار گذاشته شدند. از ۶ بیماری که در گروه والپروات سدیم مراجعه نکردند، ۴ نفر به درخواست خودشان و بدون عارضه‌ی خاصی و ۲ نفر به دلایل نامشخص دوباره مراجعه نکردند. دلیل عدم پیگیری یک نفر در گروه دارونما نیز مشخص نشد. از ۳۵ نفر افراد باقی‌مانده، که پس از جلسه صفر دست‌کم یک مراجعه داشته‌اند، ۱۲ نفر (۳ بیمار از گروه والپروات سدیم به دلیل نامشخص و ۹ بیمار از گروه دارونما شامل یک بیمار به دلیل احتمال شروع پسیکوز، ۲ بیمار به دلیل عدم تحمل دارو و ۶ بیمار به دلیل نامشخص) تا پایان بررسی (۸ هفته) درمان را کامل نکردند و در انتها ۲۳ نفر (۱۲ بیمار از گروه والپروات سدیم و ۱۱ بیمار از گروه دارونما) بررسی را به پایان رساندند. ۴ نفر از آزمودنی‌های گروه یک و ۸ نفر از آزمودنی‌های گروه دو را مردان تشکیل دادند.

تحلیل آماری متغیر اثربخشی و تفاوت عوارض داروها، با آزمون‌های آماری  $t$ ، من‌ویتنی و تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و تحلیل واریانس دوطرفه با روش کار LOCF<sup>۳</sup> انجام شد. در این روش فرض بر این است که کسانی که درمان را تا پایان ادامه نمی‌دهند به حداکثر بهبودی رسیده‌اند. در این بررسی افرادی که پس از هفته صفر حداقل یک مراجعه داشته‌اند نمره‌ی آخرین هفته‌ی آنها برای هفته‌های بعد نیز منظور گردید.

مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار برخی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی دو گروه آزمودنی‌های پژوهش در جدول ۱ نشان داده شده‌است. متوسط نمره‌ی کل Y-BOCS در دو گروه دارونما و والپروات سدیم در آغاز بررسی به ترتیب ۲۳/۶۰ و ۲۹/۴۰ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ( $F=۳۳$ ،  $p<۰/۰۱$ ،  $t=۲/۸۴۲$ ). آنالیز واریانس دوطرفه با روش کار LOCF نشان داد که تفاوت دو گروه در طول ۸ هفته معنی‌دار بوده است ( $F=۸/۹۸۹$ ،  $p<۰/۰۱$ ،  $df=۱$ ).

جدول ۱- مقایسه‌ی سن، طول مدت بیماری، شدت علائم و سواسی-اجباری و شدت افسردگی در دو گروه قبل از درمان

سطح معنی‌داری	گروه یک (n=۱۵)	گروه دو (n=۲۰)	
	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	
۰/۳۳	۳۰/۶۷ (۷/۱۱)	۳۳/۳۵ (۸/۷۱)	سن (سال)
۰/۹۵۸	۷/۸۷ (۶/۵۵)	۸/۰۰ (۷/۷۷)	مدت بیماری (سال)
۰/۰۳۹	۱۵/۴۰ (۲/۷۹)	۱۳/۳۵ (۲/۸۹)	Y-BOCS و سواس
۰/۰۰۴	۱۴/۰۰ (۴/۵۹)	۹/۷۵ (۴/۲۵)	Y-BOCS اجبار
۰/۰۰۷	۲۹/۴۰ (۶/۳۸)	۲۳/۶۰ (۵/۷۸)	Y-BOCS مجموع
۰/۸۹۸	۲۶/۲۷ (۱۲/۲۸)	۲۵/۷۰ (۱۳/۷۳)	شدت افسردگی (Beck)

گروه یک: فلوکستین + والپروات سدیم

گروه دو: فلوکستین + دارونما

1- Cell Blood Count      2- McDougle  
3- Last Observed Carried Forward

بروز سردرد، اضطراب و بی‌خوابی در گروه دارونما به صورت معنی‌داری بیش از گروه والپروات سدیم، و لرزش به صورت معنی‌داری در گروه والپروات سدیم بیش از گروه دارونما بود. دو گروه از نظر سایر عوارض جانبی تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۲).

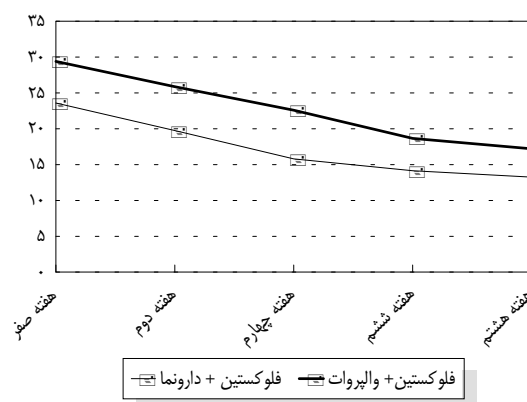
جدول ۲- مقایسه‌ی بروز برخی عوارض جانبی دارویی در بیماران مبتلا به اختلال وسواسی- اجباری دو گروه درمانی

اثرات جانبی	فلوکستین + والپروات سدیم		سطح معنی‌داری
	فراوانی	فلوکستین + دارونما	
سردرد	۰	۷	۰/۰۵
تهوع / استفراغ	۶	۶	N.S.
اسهال	۰	۰	N.S.
بی‌خوابی	۲	۱۴	۰/۰۰۱
خواب‌آلودگی	۵	۹	N.S.
زود عصبی شدن	۰	۳	N.S.
اضطراب	۰	۹	۰/۰۰۲
لرزش	۱۱	۶	۰/۰۱
اختلال در راه رفتن	۰	۲	N.S.
اختلال تکلم	۰	۰	N.S.
بی‌قراری	۷	۳	۰/۰۵
اختلال عملکرد جنسی	۲	۸	N.S.
ریزش مو	۲	۰	N.S.
اختلال‌های پوستی	۰	۰	N.S.

اثر بخشی والپروات سدیم به عنوان درمان مکمل در پژوهش‌های بسیاری نشان داده شده است (سادوک و سادوک، ۲۰۰۰؛ لوکاتلی و همکاران، ۱۹۹۸؛ دلتیتو، ۱۹۹۴)، اما هیچ‌یک از این بررسی‌ها به صورت تصادفی و دوسوکور انجام نشده‌اند. در این بررسی با از میان

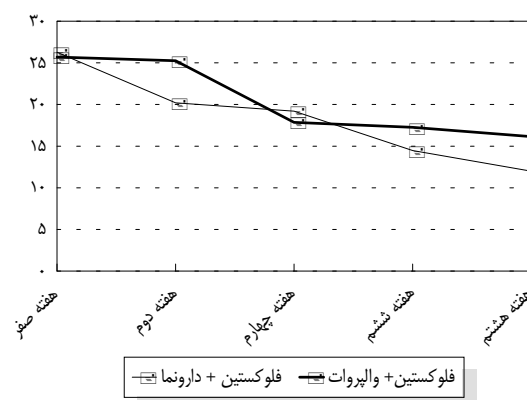
آزمون t، تفاوت دو گروه را در پایان هفته‌ی هشتم معنی‌دار نشان نداد. هم‌چنین آزمون t کاهش مجموع نمرات دو گروه را در Y-BOCS نسبت به هفته‌ی صفر معنی‌دار نشان داد (نمودار ۱) ( $p = ۰/۴۷۳$ ،  $t = ۰/۷۲۵$ ،  $df = ۳۳$ ). کاهش پدیدآمده در نمرات Y-BOCS دو گروه در پاسخ به درمان بیش از ۴۰٪ نبود.

نمودار ۱- مقایسه‌ی تغییرات شدت علائم وسواسی- اجباری در طول درمان در دو گروه



شدت افسردگی بیماران برپایه‌ی مقیاس افسردگی بک در هر دو گروه در پایان ۸ هفته درمان، کاهش معنی‌داری نشان داد ولی دو گروه در پایان درمان، در این زمینه تفاوت معنی‌داری نداشتند (نمودار ۲).

نمودار ۲- مقایسه‌ی تغییرات شدت علائم افسردگی در طول درمان در دو گروه درمانی



برداشتن دوکاستی یادشده، اثربخشی والپروات سدیم در درمان اختلال وسواسی- اجباری بررسی شده است. گرچه تفاوت افراد از نظر نمره ی Y-BOCS دو گروه در هنگام ورود به پژوهش معنی دار بوده است، در پایان بررسی، نمرات هر دو گروه در پاسخ به درمان به یک اندازه کاهش یافته و تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشته اند.

یافته های پژوهش حاضر با یافته های پژوهش های پیشین در ارتباط با اثر والپروات سدیم در اختلال وسواسی- اجباری هم سو نیست (سادوک و سادوک، ۲۰۰۰؛ لوکاتلی و همکاران، ۱۹۹۸؛ دلتیتو، ۱۹۹۴). بر عکس، این بررسی نشان داد که افزودن والپروات سدیم به فلوکستین موجب اثربخشی کمتر درمان و افزایش برخی از عوارض جانبی می شود، هرچند کاهش برخی از عوارض جانبی مانند بی خوابی و سردرد که از عوارض شناخته شده ی فلوکستین هستند در گروهی که والپروات سدیم مصرف می کرده اند می تواند نشان دهنده ی اثر والپروات سدیم در کاهش برخی عوارض فلوکستین باشد.

سطح سرمی والپروات سدیم در این بررسی اندازه گیری نشد، گرچه برخی بررسی ها نشان داده اند که والپروات سدیم در دوزهای ۱۵۰۰-۱۲۰۰ میلی گرم در روز می تواند غلظت سرمی را به  $50-100 \mu g/dl$  برساند (کاپلان<sup>۱</sup> و سادوک، ۱۹۹۸). اگر مقدار مصرف والپروات سدیم با توجه به سطح سرمی آن تنظیم شود، ممکن است اثرات درمانی این دارو دقیق تر ارزیابی گردد. به باور برخی از پژوهشگران، مدت زمان درمان اهمیت بیشتری نسبت به مقدار دارو دارد و پیشنهاد کرده اند که بهتر است طول مدت درمان دست کم ۱۰ هفته یا بیشتر باشد (سادوک و سادوک، ۲۰۰۰).

یکی از محدودیت های این پژوهش معنی دار بودن تفاوت میانگین شدت علایم وسواسی- اجباری در دو گروه در هفته ی صفر است که ممکن است به دلیل شمار بیشتر خروج از بررسی در یک گروه باشد. برای از میان برداشتن این محدودیت، تغییرات میانگین شدت

علایم وسواسی- اجباری در دو گروه در هفته ی آخر نسبت به هفته ی صفر مقایسه شد. با این وجود بنظر می رسد حجم بیشتر نمونه و همسان سازی بیشتر در آغاز بررسی برای نتیجه گیری دقیق تر ضروری باشد. برخی از محدودیت های دیگر این بررسی به شرح زیر است: حجم نمونه ی کم به دلیل محدود بودن زمان برای انجام بررسی و موافق نبودن شمار زیادی از بیماران برای ورود به مطالعه. به نظر می رسد برای بررسی دقیق تر اثر این دارو در درمان اختلال وسواسی- اجباری، بهتر است درمان برای مدت طولانی تری ادامه یابد.

پورشهباز، عباس (۱۳۷۲). *رابطه ی بین ارزیابی میزان استرس رویه های زندگی و تیپ شخصیت در بیماران مبتلا به سرطان خون*. پایان نامه ی کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی. انستیتو روانپزشکی تهران.

ذوالفقاری مطلق، مصطفی (۱۳۷۷). *بررسی اثربخشی زوج درمانی منطقی- هیجانی بر افسردگی و روابط بین فردی نامتعادل ناشی از تعارض زناشویی*. پایان نامه ی کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی. انستیتو روانپزشکی تهران.

یزداندوست، رخساره؛ رضوان طلب، هادی؛ پیروی، امیرحسین (۱۳۸۰). *بررسی نگرش های ناسالم، افسردگی و شدت بیماری کرونر قلب در بیماران بستری در C.C.U. فصلنامه اندیشه و رفتار، سال ششم، شماره ی ۴، ۴۴-۳۸*.

Beck, A. T., & Steer, R. A. (1988). *Beck Depression Inventory*. New York: The Psychological Corporation.

Deltito, J. A. (1994). Valproate pretreatment for the difficult-to-treat patient with OCD. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 500.

Fahn, S. (1978). Post anoxic myoclonus improvement with valproic acid. *New England Journal of Medicine*, 319, 313-314.

Goodman, W. K., & McDougale, C. J. (1990). Serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive

- compulsive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 3, 173-181.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischman, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., & Charney, D.S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1006-1011.
- Kaplan, H.I., & Sadock, B.J. (1998). *Synopsis of psychiatry (8<sup>th</sup> ed.)*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Karno, M.G., Golding, J.M., & Sorrenson, S.B. (1988). The epidemiology of obsessive compulsive disorders in five US communities. *Archives of General Psychiatry*, 45, 1094-1099.
- Locatelli, G.C., Greenberg, B.D., Juliet, D.M., & Denis, L.M. (1998). Valproate monotherapy in an SRI-intolerant OCD patient. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 82.
- Loscher, W., & Honack, D. (1996). Valproate and its major metabolite *e*-2-en-valproate induce different effects on behavior and brain monoamine metabolism in rats. *European Journal of Pharmacology*, 299, 61-67.
- Maes, M., Calabrese, J., Jayathilake, K., & Meltzer, H.Y. (1997). Effects of subchronic treatment with valproate on L-5-HTP-induced cortisole responses in mania: Evidence for increased central serotonergic neurotransmission. *Psychiatry Research*, 71, 67-76.
- McElroy, S.L., Pope, H.G., & Keck, P.E. (2000). Biological therapies: anticonvulsant. In: B.J., Sadock, and V. A. Sadock, *Comprehensive textbook of psychiatry (7<sup>th</sup> ed.)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, (p.p. 2289-2299).
- Pinhas, N., Dannon-Sasson, Y., Hirschmann, S., Lancu, I., Leon, J., & Zohar, J. (2000). Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 10, 165-169.
- Sadock, B.J., & Sadock, V.A. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry (7<sup>th</sup> ed.)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Shiah, I.S., Yatham, L.N., Lam, R.W., & Zis, A.P. (1997). Effects of divalproex sodium on 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in healthy human males: hypothermic hormonal and behavioral responses to ipsapirone. *Neuropsychopharmacology*, 17, 382-390.
- Weissman, M.M., Bland, R., & Canino, G. (1994). The cross-national epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 (suppl. 35), 5-10.