

## مقاله‌ی پژوهشی

### مقایسه‌ی اثر کوئتیپین و سدیم والپروات در درمان مانیای حاد: مطالعه‌ی مروری

#### خلاصه

**مقدمه:** مانیای حاد، بخش خطرآفرینی از اختلال دوقطبی است و نیاز به درمان مناسب روانی-اجتماعی و دارویی دارد تا از خطرات جدی برای بیماران جلوگیری گردد. در درمان مانیای حاد دوقطبی از داروهای تثبیت‌کننده‌ی خلق مانند والپروات و آنتی‌سایکوتیک‌های آتپیک نظیر کوئتیپین به صورت ترکیبی یا به تنهایی استفاده می‌شود. اثر کوئتیپین در ترکیب با والپروات سدیم در مطالعات مختلف مشخص گردیده اما با توجه به احتمال تداخلات دارویی در مصرف همزمان، لازم است اثر درمان تکی این دارو نیز مورد بررسی و مقایسه قرار گیرد. هدف این مطالعه بررسی مروری مقایسه‌ی اثر کوئتیپین و سدیم والپروات در درمان مانیای حاد است.

**مروار مطالعات:** با جستجو در پایگاه‌های علمی مختلف انگلیسی و فارسی تا تاریخ فوریه‌ی ۲۰۱۵ چهار مقاله در این خصوص یافت شد. بنا بر نتایج این مطالعات، تفاوت معنی‌داری در اثربخشی کوئتیپین به صورت تک‌دارویی و والپروات سدیم در درمان مانیای حاد دیده نشده و هر دو این داروها موثر واقع شدند، هر چند در برخی مطالعات، اثربخشی کوئتیپین از والپروات سدیم سریع‌تر ظاهر گردید.

**نتیجه‌گیری:** درمان تک‌دارویی با کوئتیپین می‌تواند به میزان والپروات سدیم در بهبود علائم مانیای حاد موثر باشد و بنا بر برخی مطالعات اثر آن بر بهبودی بیمار، سریع‌تر است.

**واژه‌های کلیدی:** اختلال دوقطبی، مانیای حاد، والپروات سدیم

فاطمه بهدانی

دانشیار روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روان-پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

حمید طوفانی اصل

دانشیار روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روان-پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

علی نیکجو

دستیار روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روان-پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

\*مؤلف مسئول:

مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، بیمارستان ابن‌سینا، مشهد، ایران

alinik1400@yahoo.com

تاریخ وصول: ۹۳/۳/۲۰

تاریخ تایید: ۹۳/۷/۲۹

پژشک‌علوم، انزان، مطالعات  
رتال جامع علوم انسانی

#### پی‌نوشت:

در انجام این مطالعه از هیچ نهاد خاصی کمک مالی دریافت نشده و با منافع نویسنده‌گان ارتباطی نداشته است.

## مقدمه

اختلال دوقطبی، یک اختلال خلقی شدید و دوره ای در طول عمر فرد با دوره های مانیا یا هیپومانیا و افسردگی است که به دنبال هم رخ میدهند. باید توجه داشت که اپیزودهای مانیا، افسردگی و علائم مختلط در دامنه بسیار گسترده ای از نظر شدت و بروز ظاهر میشوند (۶-۱). میزان شیوع اختلال دوقطبی نوع یک و دو، به طور کلی در جمعیت جهان ۱/۲ درصد برآورد گردیده که این میزان از ۰/۱ درصد در نیجریه تا ۳/۳ درصد در جمعیت آمریکایی متغیر است (۹-۷).

مانیای حاد به طور ویژه، بخش خطرآفرینی از اختلال دوقطبی است و نیاز به درمان مناسب روانی-اجتماعی و دارویی دارد تا از خطرات جدی برای بیماران جلوگیری گردد. مانیا می تواند به صورت کلاسیک یا مانیای مختلط روی دهد اما این وضعیت به صورت کلی با افزایش انرژی، افکار مماسی، سبقت گیرنده و احتمالاً سازمان نیافته مشخص میشود. نیاز به خواب کاهش می یابد ولی بیمار احساس خستگی نمی کند. هذیان و توهمات ممکن است روی دهند. در مانیای کلاسیک، خلق در آغاز یوفوریک است و هذیانها عموماً محتوای خودبزرگ بینانه دارند. رفتارهای خطرآفرین مرتبط با این هذیانها خودبزرگ بینی نظیر ولخرجی، رانندگی غیر ایمن یا فعالیت جنسی مهارگسیخته شایع هستند. غالباً خلق در مانیای کلاسیک پیشرفت نموده یا به حالتی متغیر از یوفوریک تا تحریک پذیر تغییر می یابد. به هر صورت هر نوعی از حمله مانیا یک اورژانس روانپزشکی محسوب شده و نیازمند بستری شدن در بیمارستان و دارودرمانی است (۱۰). با توجه به شیوع این اختلال و اثرات آن بر زندگی بیماران (۱۱) کاهش کیفیت زندگی در فازهای مانیا و افسردگی و حتی یوتایمیک (۱۲)، درمان مناسب در فازهای مختلف این بیماری مهم است. برای درمان این اختلال درمانهای مختلف دارویی، درمانهای مکمل نظیر افزودن برخی مواد مکمل به داروها مانند اسیدفولیک، درمانهای روانشناختی نظیر گروه درمانی شناختی رفتاری (۱۴، ۱۳) کاربرد دارد.

درمان دارویی اپیزودهای حاد اختلال دوقطبی بر مبنای استفاده از داروهای تثبیت کننده خلق است (۱۵). تثبیت کننده های خلق در نحوه عمل و تاثیرگذاری متفاوت هستند و به طور معمول شامل والپروات، لیتیم، لاموتریزین و کاربامازپین می باشند. البته برخی از داروهای آنتی سایکوتیک نیز در درمان طولانی مدت اختلال

دوقطبی کاربرد دارند (۱۶). بسیاری از داروهای که در درمان اختلال دوقطبی به کار میروند به عنوان تثبیت کننده های فازهای خاص خلق مطرح هستند. بنا بر شواهد، به نظر می رسد لیتیم و شاید والپروات سدیم تنها داروهای موثر در هر دو حالت درمان حاد و پیشگیری کننده از اپیزودهای آتی باشند. دارویی مانند کوئتیاپین نیز دارای تاثیرات واقعی در تثبیت خلق است. سایر داروهای ضدصرع و آنتی سایکوتیک، در مواقع خاصی اثر تثبیت کنندگی خلق دارند و میتوانند در درمان موارد حاد اختلال دوقطبی به کار روند اما شواهد کمتری دال بر اثر پیشگیری از عود، و وضعیت نگهدارنده خلقی در مورد آنها دیده میشود (۱۷). گایدلاینهای درمان اختلال دوقطبی به صورت تیپیک، استفاده از داروهای لیتیم، دی والپروئکس و یا یک آنتی سایکوتیک آتیپیک را در درمان مانیای حاد توصیه میکنند که اغلب به صورت درمان تک دارویی شروع شده و در صورت عدم پاسخ مناسب درمانی، داروهای دیگری نیز به آن اضافه میشوند (۲۲-۱۸).

والپروات (۲- پروپیل پنتانوات) به صورت والپروئیک اسید، سدیم والپروات و والپروات سمی سدیم در دسترس است. این دارو از طریق اثر بر دوپامین، گابا و گلوتامات عمل میکند. کاربرد عمده روانپزشکی این دارو در درمان اختلال دوقطبی است و البته در سایر اختلالات روانپزشکی شامل اسکیزوفرنی و اختلال شخصیت مرزی نیز کاربرد دارد اگر چه شواهد کافی مبنی بر توصیه آن وجود ندارد. در مانیای حاد، درمان تک دارویی با والپروات سدیم دارای اثر مشابهی با درمان با آنتی سایکوتیک ها و لیتیم است همچنان که درمان ترکیبی آن با یک داروی آنتی سایکوتیک اثر بیشتری نسبت به درمان تک دارویی با هر کدام از آن دو دارد. درمان نگهدارنده با والپروات و کوئتیاپین یا الانزاپین بیشتر از درمان تک دارویی با والپروات به تنهایی اثرگذار است به خصوص وقتی که این ترکیب در درمان فاز حاد موثر بوده باشد. عوارض جانبی معمول والپروات شامل افزایش وزن، علائم گوارشی، خواب آلودگی، ترمور و افزایش خفیف آنزیمهای کبدی است. اغلب این عوارض وابسته به دوز بوده و با کاهش دوز برطرف میشوند (۲۳).

دوزهای معمول والپروئیک اسید در حد ۷۵۰ تا ۲۵۰۰ میلی گرم در روز است که به سطح خونی بین ۵۰ تا ۱۲۰ میکروگرم در میلی لیتر می رسد (۲۴). کوئتیاپین، نسل دوم داروی آنتی سایکوتیک دی بنزوتیازپین محسوب میشود که اثر آن در درمان اسکیزوفرنی،

متعلق به این دسته با کوئیتیاپین در درمان اختلال دوقطبی و فاز حاد مانیا به کار رفته‌اند اما تداخلات دارویی گزارش شده در مصرف توام این داروها موجب می‌گردد تا در استفاده همزمان آن‌ها بررسی بیشتری صورت گیرد (۳۳).

در مطالعه Huang و Wei عنوان شده است که دو بیمار در مصرف همزمان کوئیتیاپین با والپروات سدیم جهت درمان فاز حاد مانیا دچار دلیریوم شده‌اند و دلیریوم این دو بیمار بعد از قطع کوئیتیاپین بهبود یافته است. لذا تداخلات غیر منتظره در مصرف همزمان داروها محتمل به نظر می‌رسد (۳۴).

همچنین بنا بر نتایج گزارش Halaby و همکاران دو بیمار در مصرف همزمان کوئیتیاپین و والپروئیک اسید در درمان مانیا حاد اختلال دوقطبی دچار هایپراآمونیا گردیدند. با توجه به این که غیر محتمل است مصرف والپروئیک اسید حتی بعد از مصرف طولانی مدت مسبب این مسئله باشد این مشکل می‌تواند ناشی از ترکیب دو داروی کوئیتیاپین و والپروئیک اسید باشد (۳۵).

بنا بر نتایج مطالعه مروری Brahm و همکاران در خصوص استفاده از کوئیتیاپین در درمان مانیا حاد اشاره شده است که عوارض ناشی از کوئیتیاپین مانند خواب آلودگی (۳۴ درصد در مونوتراپی و ۶۶ درصد در درمان ترکیبی) و خشکی دهان (۳۳ درصد در مونوتراپی و ۳۸ درصد در درمان ترکیبی) در درمان‌های ترکیبی آن با سایر داروها بیشتر مشاهده شده است (۳۶).

بنا بر مطالب فوق هدف مطالعه مروری حاضر این است تا اثر درمان تک دارویی مانیا حاد دوقطبی با استفاده از کوئیتیاپین و یا والپروئیک اسید بررسی گردد.

#### مرور مطالعات

با جستجوی صورت گرفته در مقالات فارسی و انگلیسی زبان در پایگاه‌های مختلف اطلاعاتی نظیر SID, PubMed, Scopus, OVID, GoogleScholar و... تا تاریخ فوریه ۲۰۱۵ مطالعاتی که به صورت مستقیم به مقایسه فوق پرداخته باشند بسیار محدود بود که در زیر به این مطالعات و نتایج آنها اشاره می‌گردد. مطالعه Haddad et al. با هدف مقایسه اثر کوئیتیاپین و داروهای شناخته شده و کلاسیک تثبیت کننده خلق به صورت درمان تک دارویی یا ترکیبی در درمان طولانی مدت اختلال دوقطبی انجام شده است. در این مطالعه ۲۳۲ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی بر اساس DSM-IV (۹۱ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی یک و ۱۴۱

افسردگی اساسی و فاز افسردگی اختلال دوقطبی و مانیا تایید شده است. (۲۵،۲۶). از این آنتی سایکوتیک آتپیک و رایج به عنوان درمان تک دارویی برای درمان مانیا حاد اختلال دوقطبی استفاده می‌شود. در مطالعات صورت گرفته در خصوص استفاده از کوئیتیاپین در درمان اختلال دوقطبی این دارو با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز شروع شده و به دوز ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز در روزهای ۵ تا ۶ میرسد. دوز متوسط جهت پاسخدهی به درمان ۶۰۰ میلی‌گرم در روز است (۲۷).

کوئیتیاپین به عنوان بلوکر رسپتورهای دوپامین، سروتونین (5-HT) و نوراپی نفرین مطرح بوده و اثرات آنتی هیستامینرژیک نیز دارد. دوزهای مختلف این دارو دارای اثرات متفاوتی بر گیرنده‌های ذکر شده بوده و دوز بالای آن (در حد ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز) در درمان مانیا حاد یا سایکوز توصیه شده است. سازمان غذا و دارو آن را برای درمان اسکیزوفرنی حاد یا مانیا تایید کرده است (۲۸). بنا بر مطالعات صورت گرفته، کوئیتیاپین به صورت درمان تک دارویی یا در ترکیب با لیتیوم یا دی والپروئیکس در درمان فازهای حاد افسردگی یا مانیا مرتبط با اختلال دوقطبی کاربرد دارد و توسط بیماران به خوبی تحمل می‌شود (۲۹).

مطالعات مختلفی به مصرف همزمان دو داروی والپروئیک اسید و داروهای متعلق به این دسته با کوئیتیاپین در درمان اختلال دوقطبی و فاز حاد مانیا پرداخته‌اند. در مطالعه Sachs و همکاران ۹۱ بیمار مبتلا به مانیا حاد اختلال دوقطبی تحت درمان با دی والپروئیکس یا لیتیوم به همراه کوئیتیاپین و ۱۰۰ بیمار تحت درمان با دی والپروئیکس یا لیتیوم در ترکیب با پلاسبو به جای کوئیتیاپین قرار گرفتند. نتایج نشان داد که بر اساس مقیاس مانیا یونگ، استفاده از کوئیتیاپین در ترکیب با دی والپروئیکس یا لیتیوم به طور معناداری اثر بیشتری از درمان تک دارویی با هر کدام از دی والپروئیکس یا لیتیوم دارد. چنین نتیجه‌ای از مطالعه Sussman و همکاران نیز به دست آمد که در حفظ بهبودی و پیشگیری از عود علائم نیز موثرتر از درمان تک دارویی با دی والپروئیکس یا لیتیوم عمل نمود (۳۰،۳۱).

نتایج مطالعه McIntyre و همکاران نیز حاکی از اثر معنی‌دار استفاده از کوئیتیاپین در ترکیب با دی والپروئیکس یا لیتیوم در مقایسه با درمانهای تک دارویی با این دو دارو و یا در مقایسه با دارونما است (۳۲). اگر چه دو داروی والپروئیک اسید و داروهای

$p=0/03$  گزارش گردید. میزان پاسخ به درمان و عود بیماری به طور معنیداری در گروه کوئتیپاین در مقایسه با دی والپروئکس بالاتر بود ( $p<0/03$ ). در میزان عوارض جانبی ناشی از داروها در بین دو گروه تفاوت معنیداری مشاهده نگردید.

بنا بر نتایج این مطالعه، کوئتیپاین به اندازه دی والپروئکس در درمان علائم فاز حاد مانیا در نوجوانان مبتلا به اختلال دوقطبی موثر است اگر چه علائم مانیا در درمان با کوئتیپاین سریعتر بهبود می یابند. کوئتیپاین به عنوان درمان تک دارویی می تواند در درمان نوجوانان مبتلا به فاز مانیا یا مختلط اختلال دوقطبی موثر باشد (۳۷). در مطالعه Feifel و همکاران تعداد ۳۰ بیمار مبتلا فاز مانیای حاد اختلال دوقطبی (دارای نمره بالاتر از ۱۷ در مقیاس مانیای یونگ) به صورت تصادفی تحت درمان با دی والپروئکس آهسته رهش با دوز ۳۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم یا کوئتیپاین با دوز ۲۰۰ میلی گرم در روز اول و افزایش دوز به ۸۰۰ میلی گرم در صورت تحمل بیمار قرار گرفتند. بررسی ها در روز اول (خط پایه)، و روزهای ۳، ۱۴، ۷ و ۲۱ با استفاده از مقیاس های مانیای یونگ، بروز علائم بالینی کلی (شدت و بهبود) و مقیاس افسردگی مونتهگومری-آسبرگ انجام گرفت. در هر دو دارو بهبودی سریع از روز سوم شروع شد و اثر بخشی و عوارض دارو نیز در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. بر اساس نتایج این مطالعه کوچک، هر دو داروی فوق می توانند در درمان فاز مانیای اختلال دوقطبی به کار روند و به راحتی توسط بیماران تحمل شوند (۳۸). مطالعه ای توسط Langosch و همکاران با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی درمان تک دارویی با کوئتیپاین یا سدیم والپروات در درمان اختلال دوقطبی تندچرخش انجام شد. در این مطالعه تصادفی ۳۸ بیمار عودکننده یا نسبتاً عودکننده مبتلا به اختلال دوقطبی یا تند چرخش در سه مرکز در کشور آلمان به صورت تصادفی در یکی از گروه های تحت درمان با کوئتیپاین (۲۲ نفر)، والپروات سدیم (۱۶ نفر) قرار گرفته و با کوئتیپاین یا والپروات سدیم (با دوز درمانی منعطف) به مدت ۱۲ ماه درمان شدند. بنا بر نتایج به دست آمده، ۵۱ درصد بیماران تحت درمان با کوئتیپاین و ۵۰ درصد بیماران تحت درمان با والپروات سدیم این مطالعه را تا پایان ادامه دادند. در بین بیماران دو گروه، بیماران تحت درمان با کوئتیپاین در مقایسه با بیماران تحت درمان با والپروات سدیم به طور معنی داری روزهای کمتری با علائم متوسط تا شدید افسردگی را تجربه

بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی دو) درمان شده و به مدت چهار سال تحت بررسی پیگیری قرار گرفتند. تثبیت کننده های خلق بنا بر نظر روان پزشکان معالج بر اساس وضعیت بالینی بیماران انتخاب شدند. افراد نمونه بر این اساس به شش گروه تقسیم شدند: کوئتیپاین (۴۱ نفر)، لیتیوم (۳۹ نفر)، والپروات سدیم (۷۳ نفر)، لاومتريژین (۳۱ نفر) و کوئتیپاین ترکیب با لیتیوم (۲۵ نفر) و کوئتیپاین ترکیب با والپروات سدیم (۲۳ نفر). پیگیری هر ماهه در طی چهار سال و یا بر اساس میزان عود بیماری بر اساس پرسشنامه HAMD-21 و YMRS بررسی گردید. ارزیابی اولیه بر اساس میزان مدت یوتایمیا صورت گرفت. بنا بر نتایج استخراج شده درمان های ترکیبی کوئتیپاین با لیتیوم و والپروات سدیم موثرتر از درمان های تک دارویی بوده است (۲۹/۳) درصد در مورد کوئتیپاین، ۴۶/۲ درصد در مورد لیتیوم، ۳۲/۹ درصد در مورد والپروات سدیم، ۴۱/۹ درصد لاومتريژین، ۸۰ درصد کوئتیپاین در ترکیب با لیتیوم و ۷۸/۳ درصد در مورد کوئتیپاین همراه با والپروات سدیم). علاوه بر این، درمان تک دارویی با کوئتیپاین مانند درمان تک دارویی با لیتیوم یا درمان ترکیبی کوئتیپاین با لیتیوم و والپروات سدیم در پیشگیری از عود حملات افسردگی مفید است. این مطالعه، بر اثر کوئتیپاین در درمان طولانی مدت اختلال دوقطبی تاکید دارد (۲۴). مطالعه دوسوکور تصادفی شده ای توسط DeBello و همکاران از جولای ۲۰۰۲ تا ژانویه ۲۰۰۴ بر روی نوجوانان مبتلا به مانیا جهت مقایسه اثربخشی درمانی دو داروی کوئتیپاین و دی والپروئکس آهسته رهش انجام شد. در این مطالعه ۵۰ نوجوان (۱۲-۱۸ ساله) مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک، مانیک یا اپیزود مختلط به صورت تصادفی در گروه های تحت درمان با کوئتیپاین (۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم در روز) یا دی والپروئکس (سطح سرمی ۸۰ تا ۱۲۰ میکروگرم در لیتر) به مدت ۲۸ روز قرار گرفتند. تغییرات اولیه درمانی بر اساس مقیاس اندازه گیری مانیای یانگ (YMRS) انجام گرفت. تحلیل واریانس اندازه گیری های مکرر با استفاده از آخرین مشاهده و بررسی ها نشان داد که تفاوت آماری معنی داری در میزان نمرات YMRS در طی ۲۸ روز مشاهده نشد ( $p=0/03$ ). تحلیل رگرسیون مختلط مشخص نمود که بهبودی در نمرات YMRS در گروه تحت درمان با کوئتیپاین در مقایسه با گروه تحت درمان با دی والپروئکس سریعتر روی داده است ( $p=0/01$ ) بر اساس اطلاعات برگرفته از مشاهدات این میزان برابر

وزن در گروه کوئتیپاین به طور معنی‌داری بالاتر بود (۳۹). بنا بر نتایج مطالعه، کوئتیپاین در مورد افسردگی دو قطبی موثرتر از والپروات سدیم و در مورد درمان مانیا مشابه والپروات عمل نمود اما عوارض جانبی بیشتری نیز در درمان با آن دیده شد.

### نتیجه گیری

بنا بر نتایج مطالعات بررسی شده، درمان تک دارویی با کوئتیپاین می‌تواند به میزان والپروات سدیم در بهبود علائم مانیای حاد موثر باشد و بنا بر برخی مطالعات اثر آن بر بهبودی بیمار سریعتر است.

نمودند ( $p=0/04$ ). در حالی که تفاوت معنی‌داری از نظر روزهای مانیک یا هیپومانیک وجود نداشت. افزون بر این بنا بر مقیاس بروز علائم بالینی، نسخه اختلال دو قطبی میزان پاسخ به درمان در گروه تحت درمان با کوئتیپاین بالاتر از گروه تحت درمان با والپروات سدیم بود. تفاوت معنی‌داری بین نتایج درمانی دو گروه بر اساس مقیاس‌های افسردگی هامیلتون، افسردگی مونتهگومری-آسبرگ و مانیای یونگ مشاهده نشد. البته میزان بروز عوارض جانبی به خصوص اختلال تنظیم ارتوستاتیک، خواب آلودگی و افزایش

### References

1. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. *Psychother Psychosom* 2009; 78(5): 285-97.
2. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: Duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 339-47.
3. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217-24.
4. Oswald P, Souery D, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Wyckaert S, et al. Current issues in bipolar disorder: A critical review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 687-95.
5. Fagiolini A, Frank E, Axelson DA, Birmaher B, Cheng Y, Curet DE, et al. Enhancing outcomes in patients with bipolar disorder: Results from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians Study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 382-90.
6. 1. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-7.
7. Gureje O, Lasebikan VO, Kola L, Makanjuola VA. Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and Well-Being. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 465-71.
8. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(10): 1205-15.
9. Hebrani P, Moharreri F, Behdani F. [The assessment of prevalence of psychiatric disorders among bipolar disorders patients' children in comparison with control group]. *Medical journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2011; 53(4): 222-7. (Persian)
10. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric; 2000.
11. Kahani M, Talaei A, Mokhber N, Fayyazi Bordbar M, Dolatshahi M. [Executive functions in patients with bipolar I disorder in recovery phase: A case-control study]. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2013; 23: 110-18. (Persian)
12. Toubaei Sh, Hadi N, Hedayati A, Montazeri A. [Comparison of health related quality of life between bipolar patients and healthy controls]. *Journal of fundamentals of mental health* 2012; 14(1): 54-63. (Persian)
13. Ebrahimi A, Talaei A, Mokhber N, Akbarzadeh F, Akhlaghi S, Nejati R, et al. [Efficacy of addition of folic acid to sodium valproate in treatment of acute mania, a double blind clinical trial study]. *Medical journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2014; 57(1): 398-405. (Persian)
14. Masoudi Sh, Tabatabaei SM, Modarres Gharavi M, Ghanbari Hashemabadi BA. [The effect of group cognitive-behavioral therapy on outcomes of bipolar I disorder]. *Journal of fundamentals of mental health* 2009; 10(4): 289-98. (Persian)
15. Barde M, Bellivier F. Treatment of bipolar disorder. *Rev Pract* 2014; 64(9): 1195-202. (French)
16. Boon G. Mood stabilizers. *Medicine (United Kingdom)* 2012; 40(12): 679-80.
17. Khoo JP. Mood stabilizers. *Aust Prescriber* 2012; 35(5): 164-8.
18. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan CM. 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 Disord* 2009; 11(3): 225-55.
19. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of

- Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(2): 85-116.
20. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised second edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23(4): 346-88.
  21. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: A review of evidence-based guidelines. *Prim Care Compan CNS Disord* 2011; 13(4): 649-60.
  22. Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, Gonzalez-Pinto A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2011; 129(1-3): 14-26.
  23. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences and clinical psychiatry. 11<sup>th</sup> ed. New York: Wolters Kluwer; 2015: 347-87.
  24. Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5(5): 539-51.
  25. Vieta E. Mood stabilization in the treatment of bipolar disorder: Focus on quetiapine. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 225-36.
  26. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, McFadden W. BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 413-25.
  27. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analyses of two international, double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(6): 923-34.
  28. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application. 4<sup>th</sup> ed. Cambridge: Cambridge University; 2013.
  29. Dando TM, Keating GM. Quetiapine: A review of its use in acute mania and depression associated with bipolar disorder. *Drugs* 2005; 65(17): 2533-51.
  30. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004; 6(3): 213-23.
  31. Sussman N, Mullen J, Paulsson B, Vagerö M. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *J Affect Disord* 2007; 100(Suppl 1): S55-63.
  32. McIntyre RS, Konarski JZ, Jones M, Paulsson B. Quetiapine in the treatment of acute bipolar mania: efficacy across a broad range of symptoms. *J Affect Disord* 2007; 100 (Suppl 1): S5-14.
  33. Vella T, Mifsud J. Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66(6): 747-59.
  34. Huang CC, Wei IH. Unexpected interaction between quetiapine and valproate in patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32(4): 446.
  35. Halaby A, Haddad R, Naja WJ. Hyperammonemia induced by interaction of valproate and quetiapine. *Curr Drug Saf* 2013; 8(4): 284-6.
  36. Brahm NC1, Gutierrez SL, Carnahan RM. Quetiapine for acute mania in bipolar disorder. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(10): 1045-53.
  37. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind, randomized, pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(3): 305-13.
  38. Feifel D, Galangue B. Single-blind comparison of rapid dose administration of divalproex ER versus quetiapine in patients with acute bipolar mania. *Clin Neurosci* 2011; 8(1): 29-35.
  39. Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, Born C, Sasse J, Bauer H, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(5): 555-60.