

## اثر بخشی والپروات سدیم در ترکیب با ریسپریدون در درمان اسکیزوفرنی

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** گرچه والپروات سدیم به عنوان یک داروی ضد تشنج به بازار عرضه شد، ولی امروزه به میزان وسیعی در اختلالات روانپزشکی به کار می‌رود. این دارو به عنوان تثبیت کننده خلقی و همچنین به عنوان تقویت درمان افسردگی و سایکوز به کار رفته است. در مورد تأثیر والپروات سدیم در سایکوز مطالعات متناقضی گزارش شده است. برخی آن را در درمان علائم مثبت و پرخاشگری در سایکوز حاد مؤثر می‌دانند و برخی آن را بی‌اثر دانسته‌اند. هدف از این مطالعه تعیین اثر بخشی والپروات سدیم در ترکیب با ریسپریدون در درمان اسکیزوفرنی بود.

**مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده در بهار و تابستان ۱۳۸۵، ۳۲ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی (۶۵ - ۱۸ سال) که با تشخیص تشدید بیماری اسکیزوفرنی در بخش روانپزشکی بیمارستان‌های نور و فارابی شهر اصفهان بستری شدند به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه مورد با ترکیب والپروات سدیم و ریسپریدون و گروه شاهد با ترکیب دارونما و ریسپریدون درمان شدند. همه بیماران در روزهای صفر، چهاردهم و بیست و هشتم با مقیاس مجموعه علائم مثبت و منفی ارزیابی شدند. اطلاعات به دست آمده به وسیله نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های تی دانشجویی و تی زوج شده و آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** مقایسه میانگین تغییر نمره مجموعه علائم مثبت و منفی قبل و بعد از درمان بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد، به طوری که در گروه والپروات سدیم کاهش نمره به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دارونما بوده است ( $p = 0/006$ ). تغییر نمره علائم مثبت در دو گروه والپروات سدیم و دارونما پس از دو هفته تفاوت معنی‌داری داشته است ( $p = 0/048$ )، ولی این تفاوت پس از هفته چهارم معنی‌دار نبوده است.

**نتیجه‌گیری:** والپروات سدیم می‌تواند به عنوان داروی کمکی همراه با آنتی‌سایکوتیک‌ها در درمان علائم اختلال اسکیزوفرنی مؤثر باشد، علاوه بر این سرعت بهبود علائم مثبت را نیز افزایش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: اسکیزوفرنی، والپروات سدیم، ریسپریدون

دکتر ویکتوریا عمرانی فرد\*

دکتر افسانه کریاسی عامل\*\*

دکتر سیامک امانت\*

\*متخصص روانپزشکی، استادیار دانشگاه

علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان نور،

گروه روانپزشکی

\*\*دستیار تخصصی روانپزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان نور،

گروه روانپزشکی

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۹/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۲/۶

مؤلف مسئول: دکتر ویکتوریا عمرانی فرد

پست الکترونیک: bsrc @ mui.ac.ir

## مقدمه

است (۱۰). همچنین در مطالعه‌ای که به وسیله مورینیگو و همکاران<sup>(۱)</sup> (۱۹۸۹) انجام شد، چهار بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان که به داروی ضد جنون آنها، والپروات سدیم اضافه شد، کاهش در علائم مثبت و رفتارهای تخریبی و تخصصی نشان دادند (۱۱). از طرف دیگر در بسیاری از مطالعات اثرات والپروات سدیم در کنترل علائم جنون را در حد دارونما دانسته‌اند (۱۶ - ۱۲) و برخی اثر آن را فقط افزایش سرعت پاسخ به درمان می‌دانند (۱۷).

از آنجا که بسیاری از مبتلایان به اسکیزوفرنی پاسخ درمانی رضایت‌بخشی به داروهای ضد جنون نمی‌دهند، مطالعات بسیاری به بررسی تأثیر درمان‌های ترکیبی مختلف در این اختلال پرداخته‌اند. در مورد تأثیر والپروات سدیم در سایکوز مطالعات متناقضی گزارش شده است. برخی آن را در درمان علائم مثبت و پرخاشگری در سایکوز حاد مؤثر می‌دانند و برخی آن را بی‌اثر دانسته‌اند. هدف از این مطالعه تعیین اثربخشی والپروات سدیم در ترکیب با ریسپریدون در درمان اسکیزوفرنی بود.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده می‌باشد که در بهار و تابستان سال ۱۳۸۵ در اورژانس و بخش‌های

اگر چه والپروات سدیم در ابتدا به عنوان یک داروی ضد تشنج معرفی و به بازار عرضه شد، اما به طور وسیعی به عنوان یک تثبیت کننده خلقی به کار رفته و در این زمینه گاهی از لیتیوم هم پیشی گرفته است (۴-۱). بر اساس مطالعات انجام شده در دهه گذشته، استفاده از والپروات سدیم به تنهایی در اختلال خلقی دو قطبی و اختلال اسکیزوافکتیو از لیتیوم بیشتر بوده است (۵).

امروزه والپروات سدیم در طیف وسیعی از اختلالات روانپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به طور موفقیت‌آمیزی به منظور تقویت درمان با ضد افسردگی‌ها و ضد جنون‌ها مورد استفاده قرار گرفته است (۷ و ۶). تأثیر این دارو بر کنترل پرخاشگری و اعمال تکانه‌ای باعث استفاده از آن در تعدادی از اختلالات روانپزشکی از قبیل اسکیزوفرنی گردیده است (۹ و ۸). از طرف دیگر والپروات سدیم از طریق کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ و ایجاد اثرات گابائرتریک باعث تنظیم فعالیت دوپامینرژیک مزولیمبیک می‌شود، بنابراین وجود اثرات ضد جنون به صورت تئوریتیکال برای آن محتمل است. در راستای این فرضیه پژوهش‌های بالینی مختلفی انجام شده است. در بسیاری از مطالعات، استفاده از والپروات سدیم برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که علائمی چون بی‌قراری، تهییج، پرخاشگری و تخصص دارند پیشنهاد شده

1-Morinigo et al

روانپزشکی بیمارستان‌های نور و فارابی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است. بیمارانی که با نظر روانپزشک و طبق معیارهای چهارمین ویرایش کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی<sup>(۱)</sup> تشخیص اسکیزوفرنی داشتند و به علت تشدید علایم نیاز به بستری داشتند و در محدوده سنی ۶۵-۱۸ سال بودند، انتخاب شدند.

بیماران انتخابی نبایستی در یک ماه گذشته هیچ نوع داروی ضد جنون خوراکی یا تزریقی دریافت کرده باشند. همچنین بیماران دچار سوء مصرف مواد، بیماران جسمی که منع مصرف آنتی‌سایکوتیک یا والپروات سدیم دارند و زنان باردار و شیرده وارد مطالعه نشدند. در صورت پیدایش عوارض جدی، عدم تمایل بیمار و بروز بارداری، بیماران از مطالعه خارج می‌شدند.

پس از اخذ رضایت‌نامه اخلاقی کتبی و آگاهانه مبتنی بر منشور هلسینکی از عضو کلیدی خانواده بیمار، بیماران به صورت کاملاً تصادفی در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. گروه مورد ترکیب ریسپریدون و والپروات سدیم و گروه شاهد ترکیب ریسپریدون و دارونما دریافت کردند. در هر دو گروه ریسپریدون با دوز ۲ میلی‌گرم در روز شروع و در ظرف یک هفته به ۶ میلی‌گرم در روز افزایش داده شد. در گروه مورد والپروات سدیم با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز شروع و در صورت تحمل تا حداکثر ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن افزایش

داده شد. به طور متوسط هر دو روز یک بار ۴۰۰ میلی‌گرم به دوز والپروات سدیم اضافه شد(۱۸). لازم به ذکر است که عوارض جانبی احتمالی والپروات سدیم و ریسپریدون هر کدام جداگانه و بر اساس چک لیست‌های تهیه شده در هر ویزیت ارزیابی می‌شد و در صورت بروز عوارض، آهنگ افزایش دوز کندتر می‌شد تا به حداکثر دوز قابل تحمل برای بیمار برسد. در گروه شاهد نیز دارونما به همان صورت شروع و اضافه می‌شد. کلیه داروهای مصرفی در این مطالعه ساخت کارخانه‌های داروسازی داخلی بودند. در صورت نیاز تجویز لورازپام تا دوز ۴ میلی‌گرم در روز در دو هفته اول مجاز بود. کلیه بیماران در روز صفر، چهاردهم و بیست و هشتم (پایان هفته چهارم) به وسیله مقیاس مجموعه علایم مثبت و منفی<sup>(۲)</sup> ارزیابی شدند. این مقیاس شامل ۲۰ عنوان است که در سه دسته قابل تقسیم هستند؛ ۱- علایم مثبت، ۲- علایم منفی و ۳- سایکوپاتولوژی عمومی. این مقیاس بایستی به وسیله پزشک تکمیل گردد و انجام آن حدود ۳۰-۴۰ دقیقه طول می‌کشد. روایی و پایایی تست بالا بوده به طوری که روایی این مقیاس برای هر کدام از عنوان‌ها ۰/۸۵ و در کل ۰/۷۳ می‌باشد (۱۸). بیمارانی که قبل از هفته چهارم به هر دلیل از مطالعه

1-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth edition (DSM- IV)  
2-Positive And Negative Syndrome Scales(PANSS)

نابسامان و کاتاتونیک در هیچ یک از گروه‌ها وجود نداشت.

میانگین نمره کل، نمره علائم مثبت و نمره علائم منفی، قبل از درمان در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت.

میانگین نمره علائم مثبت، علائم منفی و نمره کل از ابتدای کار تا ۲ هفته و همچنین از انتهای هفته دوم تا انتهای هفته چهارم هم در گروه مورد و هم در گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ( $p=0/001$ ).

کاهش میانگین نمره کل پس از ۴ هفته در گروه مورد نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری داشت ( $p=0/03$ ). مقایسه میانگین تغییر نمره کل قبل و بعد از درمان نیز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد، به طوری که در گروه مورد کاهش نمره به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بوده است ( $p=0/006$ ). تغییر نمره علائم مثبت در دو گروه مورد و شاهد پس از دو هفته تفاوت معنی‌داری داشته است ( $p=0/048$ ). ولی این تفاوت پس از هفته چهارم معنی‌دار نبوده است. تغییر نمره علائم منفی در دو گروه مورد و شاهد پس از دو هفته و نیز پس از ۴ هفته تفاوت معنی‌داری نداشته است (جدول ۱).

خارج می‌شدند به عنوان ریزش نمونه‌ها محسوب شده و از مطالعه خارج و بیمار دیگری جایگزین می‌شد. لازم به ذکر است برای حفظ دوسوکور بودن مطالعه، افراد ارزیابی‌کننده بیماران با افرادی که دارو تجویز می‌کردند متفاوت بودند.

داده‌های به دست آمده به وسیله نرم‌افزار SPSS<sup>(۱)</sup> و آزمون‌های تی دانشجویی<sup>(۲)</sup> و تی زوج شده<sup>(۳)</sup> و آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات<sup>(۴)</sup> تجزیه و تحلیل گردید.

#### یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن در گروه مورد  $24 \pm 8/2$  سال و در گروه شاهد  $24 \pm 11/6$  سال بود. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن یا سن شروع بیماری وجود نداشت. از نظر جنس در گروه مورد، ۱۲ مرد و چهار زن و در گروه شاهد، ۱۳ مرد و ۳ زن شرکت داشته‌اند که تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. مقایسه سطح تحصیلات در گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. ضمناً در هر دو گروه همه افراد مورد مطالعه بیکار بودند.

از نظر زیر گروه بیماری در گروه مورد ۳ نفر پارانوئید و ۱۳ نفر نامتمایز و در گروه شاهد ۵ نفر پارانوئید و ۱۱ نفر نامتمایز بوده‌اند و از انواع

1-Statistical Package for Social Sciences

2-Student T- test

3-Paired T- test

4-Repeated Measure ANOVA

جدول ۱: میانگین نمره علایم مثبت، منفی و کل مقیاس مجموعه علایم مثبت و منفی از ابتدای کار تا دو هفته و همچنین از انتهای هفته دوم تا انتهای هفته چهارم در گروه مورد و شاهد

نمره	علایم مثبت		علایم منفی		کل	
	گروه شاهد	گروه مورد	گروه شاهد	گروه مورد	گروه شاهد	گروه مورد
روز	انحراف معیار # میانگین	انحراف معیار # میانگین	انحراف معیار # میانگین	انحراف معیار # میانگین	انحراف معیار # میانگین	انحراف معیار # میانگین
صفر	۲۴/۱۸±۷/۳	۲۴/۳۱±۶/۴	۲۳/۸۷±۸	۲۲/۸±۴/۶	۹۶/۸۷±۱۸/۹	۹۵/۹۳±۱۴/۶
چهاردهم	۲۰/۶۲±۵/۶	۱۸/۹±۵/۴	۲۰/۸۱±۶/۹	۱۹/۸±۴/۹	۸۳/۱۸±۱۲/۵	۷۷/۱۲±۱۶/۴
بیست و هشتم	۱۶/۱۸±۴/۴	۱۳/۹±۲/۷	۱۸/۶۸±۶/۱	۱۶/۵±۴/۹	۷۰/۶۸±۱۱/۵	۶۲/۰۶±۱۳/۳

## بحث و نتیجه‌گیری

بیماری اسکیزوفرنی یک بیماری روانی جدی و مزمن است که سیری پر از تشدید و فروکشی دارد و به دنبال هر عود تباهی بیشتری در کارکرد پایه بیمار ایجاد می‌کند که باعث ناتوانی در جنبه‌های مختلف زندگی اجتماعی و خانوادگی بیمار، تحمیل هزینه سنگینی بر خانواده و اجتماع و همچنین اشغال بسیاری از تخت‌های بیمارستانی می‌شود. از طرفی داروهای ضد جنون که خط اول درمان این بیماری است، تنها به درصد کمی از بیماران (۲۵ درصد) آنقدر کمک می‌کند که بتوانند تا حدودی کارکرد بهنجار داشته باشند. در این راستا یافتن درمان‌های ترکیبی مؤثر بسیار کمک کننده خواهد بود (۱۸). هدف از این مطالعه تعیین اثر بخشی والپروات سدیم در ترکیب با ریسپریدون در درمان اسکیزوفرنی بود. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که درمان با ترکیب والپروات سدیم و ریسپریدون پس از ۴ هفته، علایم این اختلال را بیشتر از ریسپریدون به تنهایی کاهش می‌دهد، همچنین باعث افزایش در سرعت بهبود علایم مثبت می‌شود. در این زمینه مطالعات متعددی صورت گرفته است. مورینگو و

همکاران (۱۹۸۹) در بررسی بیماران اسکیزوفرنی مقاوم به درمان، تأثیر والپروات سدیم را در کاهش علایم مثبت و رفتارهای تخریبی و تخصصی گزارش کرده‌اند (۱۰). واصف و همکاران (۱۹۸۹) عنوان کرده‌اند که والپروات سدیم به عنوان داروی کمکی در کاهش علایم جنون در بیماری اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو مؤثر است (۷). آفک و همکاران (۲۰۰۲) نیز نشان دادند که ترکیب والپروات سدیم با داروهای ضد جنون باعث کاهش چشمگیری در پرخاشگری می‌شود (۱۹). در یک مطالعه یک ساله که به وسیله لیتل و همکاران (۲۰۰۴) انجام شد در بیماران اسکیزوفرنی، والپروات سدیم به الانزایین اضافه شد که تأثیرات قابل توجهی در کاهش تخصص داشت (۲۰). همان طور که ملاحظه می‌شود نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات فوق همخوانی داشته و بیانگر این است که ترکیب والپروات سدیم و ریسپریدون در کاهش علایم اختلال اسکیزوفرنی مؤثرتر از ریسپریدون به تنهایی می‌باشد. در

1-Wassef et al  
2-Afaq et al  
3-Littrell et al

مجموع نتیجه‌گیری می‌شود که والپروات سدیم می‌تواند به عنوان داروی کمکی همراه با آنتی‌سایکوتیک‌ها در درمان علایم اختلال اسکیزوفرنی مؤثر باشد، علاوه بر این سرعت بهبود علایم مثبت را نیز افزایش می‌دهد.

لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر به دلیل محدودیت شرایط ورود به مطالعه، تعداد بیماران بررسی شده نسبتاً کم است که پیشنهاد می‌گردد در مطالعات تکمیلی تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مورد بررسی قرار گیرند. همچنین در این مطالعه مناسب‌ترین دوز برای اثربخشی والپروات سدیم در کاهش علایم اسکیزوفرنی مشخص نشده است و اثرات اضافه کردن والپروات سدیم به ضد جنون‌ها در تشدید یا تخفیف عوارض ضد جنون‌ها نیز بررسی نشده است. پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی ضمن رفع این محدودیت‌ها، اثربخشی والپروات سدیم در درمان تک‌تک علایم جنون مورد بررسی قرار گیرد.

### تقدیر و تشکر

در پایان از همکاری مدیریت و پرسنل مرکز تحقیقات علوم رفتاری اصفهان و اکبر حسن‌زاده (مشاور آماری) که در زمینه تدوین این طرح ما را یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

# Sodium Valproate as an Adjunctive to Risperidone in Treatment of Schizophrenia

**Omrani Fard V<sup>\*</sup>,  
Karbasi Amel A<sup>\*\*</sup>,  
Amanat S.**

<sup>\*</sup>Assistant Professor of Psychiatry,  
Department of Psychiatry, Noor  
Hospital, Isfahan University of Medical  
Sciences, Isfahan, Iran

<sup>\*\*</sup>Assistant of Psychiatry, Department  
of Psychiatry, Noor Hospital, Isfahan  
University of Medical Sciences,  
Isfahan, Iran

**KEYWORDS:**  
**Schizophrenia,**  
**Sodium Valproate,**  
**Risperidone**

Received: 19/9/1385

Accepted: 6/12/1385

**Corresponding Author: Omrani Fard V**  
**E-mail: bsrc @ mui.ac.ir**

## **ABSTRACT:**

**Introduction & Objective:** Although sodium valproate came to the market as an anticonvulsant drug, nowadays it is widely used in the management of psychiatric disorders. It is used as a mood stabilizer and as an adjunctive agent in treatment of depression and psychosis. There are controversies regarding sodium valproate efficacy in psychosis. Although some studies have reported that it is effective in the management of positive symptoms and aggression in acute psychosis, others have not found such an association. This study aimed to investigate the effects of adjunctive sodium valproate in the pharmacological management of patients with schizophrenia.

**Materials & Methods:** In a double blind clinical trial, in 2 mental health hospitals (Noor and Farabi) in Isfahan during the spring and summer of 2006, 32 schizophrenic patients (aged 18-65 years), who were in immediate need of admission, were randomly allocated into two groups. The first group was treated by combination of sodium valproate and risperidone and the other by combination of placebo and risperidone. A diagnosis of schizophrenia was established based on DSM-IV-TR criteria. All patients were assessed by PANSS on the 1<sup>st</sup>, 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days of the admission. The collected data were analyzed by T Student and Paired T tests and repeated measure of ANOVA through SPSS.

**Results:** Comparison of PANSS mean scores in two groups, before and after the trial, showed statistically significant differences. The reduction in PANSS score was significantly higher in the group treated with sodium valproate than in placebo group ( $p=0.006$ ). Although, there was a statistically significant reduction in positive symptoms in both groups after 2 weeks of treatment ( $p=0.048$ ), the difference was not significant in the fourth week.

**Conclusion:** Our study shows that if used as an adjunct to antipsychotic in the management of acute psychosis, sodium valproate will speed up the recovery of positive symptoms.

## REFERENCES:

1. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC. Efficacy of divalproex vs Lithium and placebo in the treatment of mania . JAMA 1994; 271: 918-24.
2. Gerner RH, Stanton A. Algorithm for patient management of acute manic status: Lithium, valproate , or carbamazepine ?. Journal of Clinical Psychopharmacology 1992; 12: 57-63.
3. Chou JCY. Recent advances in Treatment of acute mania. Journal of Clinical Psychopharmacology 1991; 11: 3-21.
4. Sussman N. Background and rationale for use of anticonvulsants in psychiatry. Cleveland Clinic Journal of Medicine 1998; 65: 7-14.
5. Fenn HH, Robinson D, Ludy V. Trends in pharmacotherapy of schizoaffective and bipolar affective disorder : a 5-year naturalistic study. Am J Psych 1996; 153: 711-13.
6. Henger GR, Charney DS, Strenberg DE. Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment . Archives of General Psychiatry 1983; 40: 1335 – 42.
7. Wassef A, Watson D, Morrison P. Neuroleptic – valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms; a three-case report . Journal of Clinical Psychopharmacology 1989; 9: 45-8.
8. Sheard MH, Marini JI, Bridges CI. The effect of lithium on Impulsive aggressive behavior in man. AM J Psych 1976; 133: 1409 – 13.
9. Luchins DL. Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics. Psychopharmacology Bulletin 1984; 20: 569 – 71.
10. Mc Evoy JP, Scheifler PL, Frances A. The expert consensus Guideline series : Treatment of Schizophrenia 1999. J Clin Psych 1999; 60 (11): 43.
11. Morinigo A, Martin J, Gonzales S. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. Hillside J Clin Psych 1989; 11: 199- 207.
12. Basan A, Leucht S . Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2004; 50(1): 4028.
13. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotic for schizophrenia : a systematic Review of randomized trial . Schizoph Ros 2004; 70(1): 33-70 .
14. Dose M, Hellweg R, Yassouridis A, Theison M, Emrich HM. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. Pharmacopsychiatry 1998; 31:122-5.
15. Fisk GG, York SM. The effect of sodium – valproate on tardive dyskinesia revisited . Brit J Psych 1987; 150: 540 – 2.
16. Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O'Boyle M, Meyer S. Randomized placebo Controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbation of chronic schizophrenia . J Clin Psychophar 2000; 60(8): 357- 61.
17. Berle JO, Spigset O. Are mood stabilizers beneficial in the treatment of schizophrenia ?. Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125(13): 1809 – 12.
18. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 1340-8.
19. Afaq L, Riaz J, Sedky K. Divalproex as a calmiative adjunct for aggressive schizophrenic patient. Journal of the Kentucky Medical Association 2000; 100(1):22.
20. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM. Valproate for hostility in schizophrenia patients . J Clin Psych 2004; 65: 134.