ORIGINAL ARTICLE

Effect of Memantine on Positive Sign in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorders: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial

Hamide Abbaspour kasgari[1],
Maria Tavakoli Ardakani[2],
Abdollah Farhadinasab[3]

[1] Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Associate Professor, Behavioral Sciences Research Center,Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received March 31, 2018 ; Accepted October 8, 2019)

Abstract

Background and purpose: Memantine is a medication used to treat moderate to severe Alzheimer's disease. Memantine targeting the glutamatergic system specifically N-Methyl-D-Aspartate offer a novel approach in treatment of psychiatric disorders such as schizophrenia and schizoaffective disorder. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of memantine in combination with antipsychotics in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.

Materials and methods: A double-blind, placebo-controlled trial was performed in patients aged 18-65 years old with confirmed diagnosis of schizophrenia and schizoaffective disorder. Those who were pregnant, allergic to memantine, and not willing to participate in the study were excluded. Participants were assigned to receive either memantine (5-20 mg/day) (n= 29) or placebo (n= 29), in addition to antipsychotic for 90 days. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was completed at baseline and day 30 and 90.

Results: The study showed no significant difference in reduction of PANSS scores for positive sign between the treatment group (6.32±7.17) and controls (4.17±6.25) (P=0.07).

Conclusion: Memantine was found to have no effect on positive sign of schizophrenia and schizoaffective disorder.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT: 201310083210N5)

Keywords: Positive signs, Memantine, Schizophrenia, Positive and Negative Syndrome Scale, Antipsychotic agents

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29 (180): 36-45 (Persian).

* **Corresponding Author: Hamide Abbaspour kasgari-** Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: dr.abbaspour1@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 180 دی سال 1398 (45-36)

بررسی اثر ممانتین بر روی علائم مثبت بیماران مبتلا به اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو، کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور - دارونما کنترل

حمیده عباسپور کاسگری[1]
ماریا توکلی اردکانی[2]
عبدالله فرهادی نسب[3]

چکیده

سابقه و هدف: ممانتین یک آنتاگونیست غیر رقابتی رسپتورهای گلوتامات نوع ان متیل دی آسپارتات می‌باشد که برای درمان آلزایمر متوسط تا شدید تأیید شده است. شواهد زیادی وجود دارد که ارتباط بین نوروترنسمیتر گلوتاماترژیک و بیماری اسکیزوفرنی را نشان می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی و ایمنی ممانتین به‌عنوان درمان کمکی داروهای آنتی‌سایکوتیک در بیماران با سایکوپاتولوژی اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو می‌باشد. در این مطالعه اثر ممانتین بر علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حال حاضر به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دوسوکور و دارونما کنترل می‌باشد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران گروه سنی 65-18 سال بود که اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو در آن‌ها توسط روانپزشک تائید شده بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل بارداری و شیردهی، حساسیت نسبت به داروی ممانتین و عدم رضایت شخصی جهت ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. در یک گروه 29 نفره از بیماران، ممانتین به درمان‌های معمول آنتی‌سایکوتیک اضافه شد و گروه 29 نفره بعدی دارونما را به همراه درمان‌های معمول خود دریافت کردند. ابزار ارزیابی اولیه بالینی PANSS score بیماران بود که به صورت پرسشنامه در شروع درمان و همچنین در هفته‌های 4 و 12 تکمیل شد.

یافته‌ها: در این مطالعه اختلاف معنی‌دار آماری بین تغییرات PANSS در خرده معیار مثبت در بیماران گروه کنترل و ممانتین دیده نشد (P =0/07). به‌طوری‌که کاهش مقادیر شاخص PANSS مثبت در گروه دارو (6/32±7/17) و در گروه گروه کنترل (4/17 ±6/25) بود(P =0/07).

استنتاج: ممانتین برعلائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو موثر نمی باشد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی : IRCT201310083210N5

واژه های کلیدی: علائم مثبت، ممانتین، اسکیزوفرنی، PANSS، آنتی سایکوتیک

مقدمه

اسکیزوفرنی یک اختلال روانپزشکی است که اغلب به‌صورت رفتارهای فردی واجتماعی غیرطبیعی بروز کرده و با عدم شناخت صحیح بیمار از واقعیت همراه است(1). اسکیزوفرنی معمولاً قبل از سن 25 سالگی

مولف مسئول: حمیده عباسپور - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: dr.abbaspour1@yahoo.com
1. استادیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استاد، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
3. دانشیار، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان آیت الله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1398/1/11 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/2/18 تاریخ تصویب : 1398/7/16

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

شروع می‌شود و تا آخر عمر پایدار باقی می‌ماند. براساس ملاک‌های DSM-5 میزان بروز اسکیزوفرنی 0/5 تا 5 مورد از هر 10000 نفردر سال گزارش شده است(2). علائم مبتلایان به اسکیزوفرنی به دو دسته مثبت و منفی تقسیم می‌شود. علایم مثبت شامل توهمات، باورهای نادرست و اختلال در صحبت کردن و قضاوت می باشد.علائم مثبت به درمان دارویی با ضد جنون‌های نسل اول به خوبی پاسخ می‌دهند. علائم منفی به صورت گوشه گیری و انزوا از جامعه، عدم وجود احساس و عاطفه، عدم لذت بردن از زندگی و عدم وجود انگیزه و اراده تظاهر می‌یابد. علائم منفی به درمان دارویی با ضدجنون‌های جدید (نسل دوم) بهتر پاسخ می‌دهند. این علائم کیفیت زندگی فرد و عملکرد وی را تحت تاثیر قرار داده و بار زیادی را بر زندگی بیمار تحمیل می‌کنند. به‌هم‌خوردن تنظیم گلوتامات در نوروپاتولوژی اسکیزوفرنی دخالت دارد. دیده شده است که مهارکننده‌های کانال ان متیل دی آسپارتات اثرات مقلد سایکوز دارند. همچنین این فرضیه مطرح شده است که کاهش عملکرد ان متیل دی‌آسپارتات در اسکیزوفرنی می‌تواند منجر به کاهش تحریک نورون‌های gamma-aminobutyric acid (GABA) در کورتکس شود که در نتیجه‌ی آن آزادسازی گلوتامات به داخل سیناپس‌ها افزایش می‌یابد که این مسئله باعث مرگ سلول‌های عصبی می‌شود. این اتفاق به طورعمده از طریق رسپتورهای گلوتامات ان متیل دی آسپارتات میانجی‌گری می‌شود. آسیب نورون ها به واسطه مرگ سلول‌های عصبی نقش مهمی در پاتولوژی اسکیزوفرنی داشته و به صورت اساسی با علائم منفی ومثبت و همچنین علائم شناختی بیماران مرتبط هستند(5-3).ممانتین دارویی است که برای استفاده در بیماران با آلزایمر متوسط تا شدید مورد تائید قرار گرفته است و یک آنتاگونیست غیر رقابتی از رسپتورهای ان متیل دی‌آسپارتات می‌باشد(7،6). همچنین باعث بلوک سریع کانال‌ها می‌شود و به صورت ولتاژ قوی عمل می‌کند، این مسئله سبب می‌شود که به صورت سریع در طی فعالیت سیناپسی این بلوک برطرف شود(8). همچنین این مسئله سبب می‌شود که ممانتین باعث بلوک فعالیت کانال‌هایی شود که از طریق سطح پایین گلوتامات القاء می‌شوند که نتیجه‌ی آن کاهش مرگ سلول‌های عصبی است(10،9). ممانتین دارویی است که از نظر بالینی به خوبی تحمل می‌شود و اثرات تقلیدکننده سایکوز که با سایر بلوک‌کننده‌های کانال ان متیل دی‌آسپارتات مانند کتامین و یا فن سیکلیدین دیده می‌شود با این دارو کم‌تر مشاهده می‌شود(11).

اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیوسبب کاهش کیفیت زندگی بیماران مبتلا می‌شود و ترس و وحشت زیادی را در بیماران ووابستگان آن‌ها ایجاد می‌کند و از طرفی در بیماران مبتلا به اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو پاسخ نسبی به درمان‌های روتین آنتی‌سایکوتیک ایجاد می‌شود و علی‌رغم درمان‌های مناسب و کافی علائم آن‌ها همچنان به صورت پایدار باقی می‌ماند. داروهای زیادی که می‌توانند با مکانیسم‌های مختلف در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی موثر باشند مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌اند اما تا به حال مطالعه‌ای در رابطه با بررسی اثر ممانتین دربیمارانی که به تازگی تشخیص اسکیزوفرنی برای آن‌ها مطرح شده باشد انجام نشده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر ممانتین در کاهش علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو می‌باشد.

مواد و روش ها

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور- دارونما کنترل طراحی شد. این مطالعه با کد اخلاق 94/4/22-2 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تائید رسید و در IRCT با شماره 201310083210N5 به ثبت رسیده است. در این مطالعه بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که طبق نظر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

روان‌پزشک مربوطه تشخیص اسکیزوفرنی و یا اسکیزوافکتیو برای آن‌ها گذاشته شده بود، جهت دارا بودن شرایط شرکت در مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران گروه سنی 65-18 سال بود که اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو در آن‌ها توسط روانپزشک با معیارهای DSM-5 تائید شده بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل بارداری و شیردهی، حساسیت نسبت به داروی ممانتین و عدم رضایت شخصی جهت ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. بیماران به صورت بلوکی در 2 گروه قرار گرفتند. در هر گروه 29 بیمار وارد مطالعه شدند. در گروه دارو ممانتین به درمان‌های روتین آنتی‌سایکوتیک بیماران اضافه شد و در گروه کنترل، بیماران دارونما را همزمان با درمان روتین آنتی‌سایکوتیک خود دریافت کردند. قرار گرفتن تصادفی بیماران در گروه‌های مطالعه به صورت بلوکی انجام شد به‌طوری‌که در هر گروه 50 درصد بیماران تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک نسل اول و 50 درصد دیگر تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک نسل دوم قرار گرفتند. در ابتدا و قبل از شروع مطالعه معاینه فیزیکی کامل شامل فشارخون، ضربان قلب، قد و وزن (BMI) برای بیماران در نظر گرفته شد و هم‌چنین تست‌های آزمایشگاهی شامل CBC، ESR، LFT، BUN، Cr الکترولیت‌ها و پروفایل لیپید در ابتدا و انتهای مطالعه جهت بررسی عوارض جانبی احتمالی داروها و دارا بودن شرایط لازم جهت شرکت و ادامه‌ی درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. اهداف مطالعه برای بیماران شرکت‌کننده در مطالعه توضیح داده شد و جهت کلیه بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه، در ارتباط با داروی ممانتین، اثرات مفید احتمالی، عوارض احتمالی و نحوه‌ی مصرف دارو توضیح داده شد و از قیم بیمار رضایت‌نامه کتبی اخذ شد و بیماران واجد شرایط وارد مطالعه شدند.

در ابتدا زمانی که تشخیص بیماری اسکیزوفرنی توسط روانپزشک مربوطه تائید شد، پرسشنامه PANSS که شامل 28 پرسش می‌باشد توسط رزیدنت داروسازی بالینی تکمیل شد (تصویر شماره 1). بیماران طبق نظر روانپزشک تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک نسل اول و یا دوم قرار گرفتند و یک ماه بعد از استفاده از داروی آنتی‌سایکوتیک و پایدار شدن شرایط بیمار داروی مورد مداخله در مطالعه یعنی ممانتین برای بیماران شروع شد. در گروه اول برای بیماران به همراه مداخلات و درمان‌های استاندارد به مدت یک هفته ممانتین با دوز 5 میلی‌گرم روزانه تجویز شد و هر هفته دوز دارو بر اساس تحمل بیمار 5 میلی‌گرم افزایش داده شد تا به دوز 20 میلی‌گرم روزانه رسانده شد. دوز 20 میلی‌گرم روزانه برای یک ماه بعدی ادامه داده شد (در کل بیماران برای 2 ماه تحت درمان با ممانتین قرار گرفتند). گروه دوم بیماران، فرآورده‌ی دارونمای ممانتین را همانند گروه دارو، دریافت کردند. ممانتین و دارونمای آن هر دو توسط شرکت سبحان دارو (رشت- ایران) تهیه شد. دارونما و دارو هر دو از لحاظ شکل ظاهری و نوع بسته‌بندی کاملا شبیه بودند. در زمان بستری بیمار در بیمارستان دارو و دارونما جزء سبد داروئی بیمار بوده و همراه با دیگر داروهای بیمار هر روز طبق برنامه به بیمار داده شد. هنگام مرخص شدن بیمار نیز در رابطه با نحوه مصرف دارو به بیماران آموزش داده شد و در مراجعات بعدی بیمار به درمانگاه و همچنین به صورت تلفنی، چگونگی مصرف صحیح دارو مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت. بیمارانی که 80 درصد دارو یا دارونما استفاده کرده بودند در مطالعه باقی ماندند و در غیر این صورت از مطالعه خارج شدند. عوارض شایع و احتمالی در همه‌ی بیماران در طی دوره درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. عوارض شایعی که از ممانتین قابل پیش‌بینی بود سردرد، اسهال، بی‌خوابی، بی قراری و عوارض اکستراپیرامیدال در نظر گرفته شد. بیماران برای مدت 2 ماه تحت درمان با ممانتین قرار گرفتند. پرسشنامه PANSS در همه بیماران به صورت پایه و در هفته‌های 4 و 12 بعد از شروع درمان جهت بررسی پاسخ به درمان ارزیابی شد. پرسشنامه PANSS یک معیار برای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

اندازه‌گیری شدت علائم بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو می‌باشد. این معیار در سال 1987 توسط Stanley key ارائه شد. نام این معیار برگرفته از 2 نوع علائم شناخته شده در بیماری اسکیزوفرنی است که شامل علائم مثبت و منفی می‌باشد. این پرسشنامه یک مصاحبه کوتاه می‌باشد که برای تکمیل آن 50-45 دقیقه زمان نیاز می‌باشد. معیار مثبت آن شامل 7 مورد می‌باشد که حداقل نمره‌ای که بیمار از آن می‌گیرد عدد 7 و حداکثر آن 49 می‌باشد. هر چه بیمار نمره بیش‌تری کسب کند نشان دهنده‌ی شدت علائم مثبت در او می‌باشد(20). پس از اتمام نمونه‌گیری و جمع‌آوری اطلاعات در دو گروه دارو و دارونما، متغیرها و پاسخ‌ها وارد نرم‌افزار SPSS 21 شدند. جهت مقایسه داده‌های کمی بین دو گروه از آزمون Independent sample T-test و جهت مقایسه داده‌های کیفی دو گروه از آزمون chi-square استفاده شد $P < 0/05$ به عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

		absent	minimal	mild	moderate	moderate severe	severe	extreme
P1	Delusions	1	2	3	4	5	6	7
P2	Conceptual disorganisation	1	2	3	4	5	6	7
P3	Hallucinatory behaviour	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitement	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7
P6	Suspiciousness/persecution	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostility	1	2	3	4	5	6	7
N1	Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7
N2	Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7
N3	Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7
N4	Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7
N5	Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7
N6	Lack of spontaneity & flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7
N7	Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7
G1	Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7
G2	Anxiety	1	2	3	4	5	6	7
G3	Guilt feelings	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tension	1	2	3	4	5	6	7
G5	Mannerisms & posturing	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depression	1	2	3	4	5	6	7
G7	Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7
G8	Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7
G9	Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7
G10	Disorientation	1	2	3	4	5	6	7
G11	Poor attention	1	2	3	4	5	6	7
G12	Lack of judgement & insight	1	2	3	4	5	6	7
G13	Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7
G14	Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7
G16	Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7

تصویر شماره 1: پرسشنامه PANSS

یافته ها

از 108 بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو مراجعه‌کننده به بیمارستان طالقانی، 5 بیمار به دلیل سن بالای 65 سال و همچنین 6 بیمار به‌دلیل دریافت کلوزاپین از مطالعه خارج شدند. بر روی 97 بیمار باقیمانده مطالعه آغاز شد و برای تمام بیماران پرسش‌نامه PANSS تکمیل شد و به بیماران گفته شد که یک ماه بعد به درمانگاه بیمارستان طالقانی مراجعه کنند. از این تعداد 20 بیمار در مراجعه بعدی حضور پیدا نکردند و مداخله بر روی 77 بیمار باقیمانده آغاز شد. بیماران به‌طور تصادفی در 2 گروه ممانتین و کنترل قرار گرفتند. ازاین تعداد نیز 19 بیمار (11 بیمار در گروه دارو و 8 بیمار در گروه کنترل) در مرحله بعد به دلیل عارضه‌دار شدن (آژیتاسیون و بی‌خوابی) از مطالعه خارج شدند.در نهایت 29 بیمار در گروه کنترل و 29 بیمار نیز در گروه ممانتین مطالعه را به پایان رساندند. داده‌های بالینی بیماران براساس پرسشنامه PANSS که شامل سه قسمت مثبت، منفی و عمومی است مورد ارزیابی قرارگرفت (فلوچارت شماره 1). این پرسشنامه ابتدا در زمان شروع مطالعه (run-in period) و سپس یک ماه بعد (زمان شروع تجویز ممانتین درهفته 4مطالعه) و بار دیگر در انتهای مطالعه در پایان 12هفته تکمیل شد و در نتایج مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. مقایسه اطلاعات دموگرافیک بیماران و وضعیت بیماری و دارویی بیماران در دو گروه کنترل و ممانتین در جداول شماره 3-1 آمده است و دو گروه از نظر تمامی این متغیرها با هم اختلاف معنی‌دار آماری نداشتند. بیماران دو گروه از نظر امتیاز خرده مقیاس مثبت PANSS در زمان ورود به مطالعه (شروع run-in period) در گروه کنترل و در گروه ممانتین از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند.

بیماران گروه کنترل و گروه ممانتین از نظر امتیاز مثبت PANSS در زمان شروع مداخله (پایان run-in period) یک سطح معنی‌دار حدمرزی را نشان دادند که در مجموع، با توجه به مقادیر میانگین امتیاز مثبت PANSS در زمان شروع مداخله در گروه کنترل که عدد 31 و در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

گروه ممانتین که عدد 28/41 بوده است اهمیت بالینی چندانی ندارد. بیماران دو گروه از نظر امتیاز مثبت PANSS در پایان مطالعه اختلاف معنی‌دار آماری را نشان ندادند. هرچند رویکرد کاهش مقادیر شاخص PANSS مثبت در گروه دارو بیش از گروه کنترل می‌باشد. مقادیر حدمرزی p نیز تائیدی بر این امر می‌باشد.

جدول شماره 1: اطلاعات دموگرافیک/ بالینی بیماران در دو گروه کنترل و ممانتین

خصوصیات بیماران	گروه دارونما (n=29)	گروه ممانتین (n=29)	سطح معنی داری
سن	39 ± 12/5	37 ± 10/91	/59
جنس:زن (درصد)	37	51	0/43
سیگاری بودن (درصد)	41	44	0/79
BMI (kg/m2)	26/96 ± 2/86	27/49 ± 2/79	0/35
وضعیت تأهل: متأهل (درصد)	10	20	0/47
وجود بیماری های همزمان (HTN,DM,DLP)	13	17	1/00
نوع بیماری			
اسکیزوافکتیو (درصد)	55	58	0/79
اسکیزوفرنی (درصد)	44	43	0/79

جدول شماره 2: مقایسه بیماران دو گروه از نظر پیامد اولیه (خرده امتیاز مثبت (PANSS) در زمان های مختلف در مطالعه

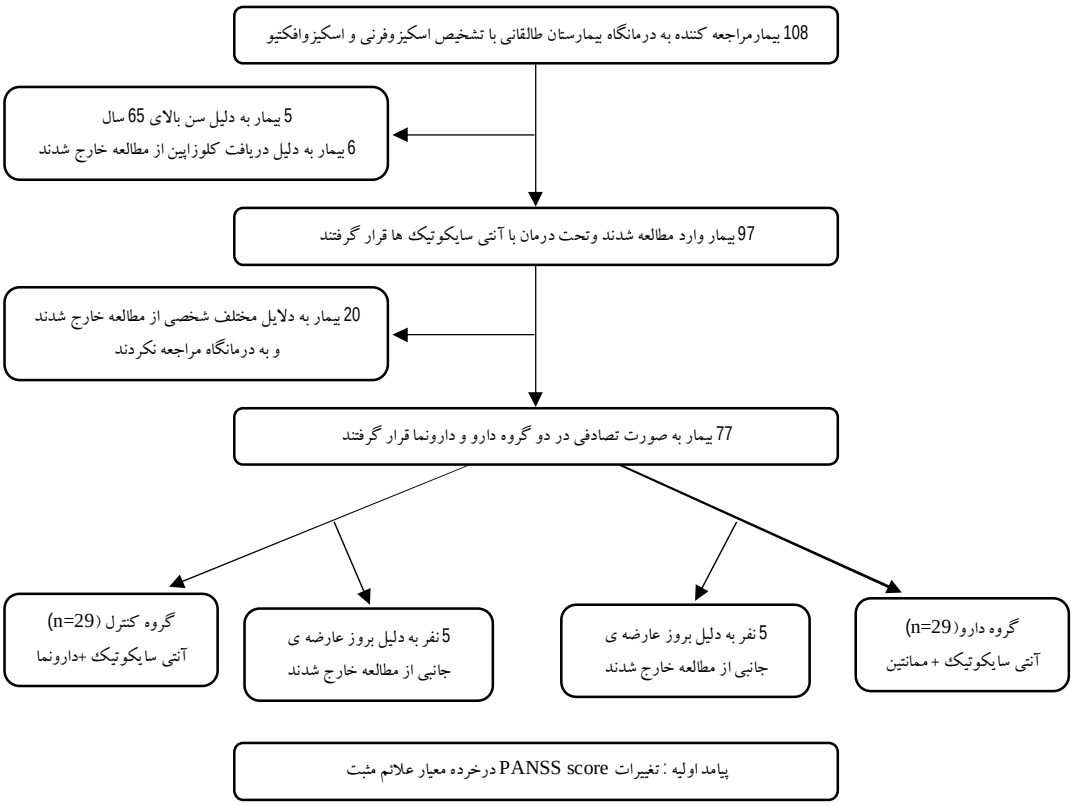
Clinical rating scale scores PANSS subscale	گروه کنترل (n=29)	گروه ممانتین (n=29)	سطح معنی داری
ورود به مطالعه (شروع run-in period)	34/65 ±4/56	33/65 ± 4/06	0/38
شروع مداخله (پایان run-in period)	31 ±5/25	28/41 ±4/6	0/05
پایان مطالعه	4/17 ±6/25	7/17 ±6/32	P <0/07

جدول شماره 3: میزان بروز عوارض جانبی در گروه کنترل و ممانتین

عارضه جانبی	گروه کنترل (n=29) تعداد (درصد)	گروه ممانتین (n=29) تعداد (درصد)
سرگیجه	2 (6/8)	3 (10)
اسهال	2 (6/8)	2 (6/8)
یبوست	1 (3/4)	2 (6/8)
سردرد	1 (3/4)	0
بی قراری	8 (27)	9 (31)
بی خوابی	5 (17)	4 (13)
بروز عارضه به طور کلی	19 (65)	20 (68)

بحث

جمعیت هدف در این مطالعه، بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو مراجعه‌کننده به بیمارستان



فلوچارت شماره 1: فلوچارت مطالعه ی اثر ممانتین بر روی علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

طالقانی بودند و با توجه به این‌که این بیمارستان یکی از چند مرکز اصلی پذیرش بیماران مبتلا به اختلالات روانی از جمله اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو در ایران می‌باشد، نوع اقدامات درمانی در این مرکز و نیز مسائل و مشکلات مربوط به آن می‌تواند به عنوان نمونه ای از چالش‌ها و نحوه برخورد با آن در جمعیت کوچکی از جامعه‌ی ایرانی در نظر گرفته شوند. براساس بررسی‌های انجام شده این مطالعه می‌تواند اولین مطالعه‌ای باشد که به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور به بررسی اثرات ممانتین برروی علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی واسکیزوافکتیو که به تازگی تشخیص این بیماری برای آن‌ها مطرح شده است، پرداخته است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که علاوه بر تغییرات در سیستم دوپامینرژیک، تغییرات در سیستم گلوتاماترژیک و همچنین التهاب، در بروز و پاتوفیزیولوژی این بیماری دخیل می‌باشد(12). بنابراین دارویی مثل ممانتین با دو اثر مستقل از هم یعنی تغییر در سیستم گلوتاماترژیک و اثر ضد التهابی خود می‌تواند در درمان بیماری مؤثر باشد(17-13). تمام مطالعات موجود اثر ممانتین را تنها در کاهش علائم منفی مورد مطالعه قرار دادند. مطالعات بسته به بروز بیماری (مزمن و یا حاد بودن) و طیف بیماری اسکیزوفرنی نتایج متناقضی را اعلام کرده‌اند. در این مطالعه تغییرات PANSS Score بیماران به خصوص علائم مثبت مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه‌ی این بررسی نشان داد که ممانتین نمی‌تواند باعث کاهش علائم مثبت بیماران اسکیزوفرنی واسکیزوافکتیو بعد از 2 ماه از دریافت آن به همراه داروهای آنتی‌سایکوتیک شود.

در این مطالعه ممانتین با دوز 5 میلی‌گرم در روز شروع شد و براساس تحمل بیماران به شرط عارضه‌دار نشدن، دوز دارو تا 20 میلی‌گرم در روزافزایش یافت. اکثر بیماران به دلیل شکایت از عارضه‌ی بی‌خوابی و بی‌قراری تا پایان مطالعه از دوز 5 میلی‌گرم در روز استفاده کردند. بیش‌ترین شکایت بیماران که منجر به خروج آن‌ها از مطالعه و هم‌چنین مانع از افزایش دوز دارو شد عارضه بی‌خوابی و بی‌قراری بود. موارد بسیار محدودی نیز عارضه دیستونی حاد مشاهده شد. البته با توجه به زمینه‌ی این عارضه در این بیماران و همچنین استفاده‌ی هم زمان از داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیکال در آن‌ها نمی‌توان به راحتی بروز این عارضه در این بیماران را مرتبط با ممانتین دانست. بروز عارضه بی‌خوابی و بی‌قراری درگروه کنترل با گروه ممانتین تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. همچنین خروج بیماران از مطالعه در دو گروه دارو و کنترل اختلاف آماری معنی‌داری با هم نداشت. میزان بروز عوارض جانبی در گروه کنترل و ممانتین در جداول شماره 3 گزارش شده است.

مطالعاتی که بر روی ممانتین انجام شده است نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند و اکثر مطالعات موجود به بررسی اثر دارو بر روی علائم منفی بیماران پرداخته است و مطالعات معدودی نیز وجود دارد که اثر ممانتین بر روی بیومارکرها را مورد ارزیابی قرار داده باشد(9). با توجه به این‌که هیچ مطالعه‌ای تاکنون به بررسی اثر ممانتین در تنها کاهش علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نپرداخته است از این‌رو در بحث به مطالعاتی اشاره خواهد شد که تا حدودی از لحاظ تکنیکی و محتوایی با مطالعه ی حاضر مشابهت دارند.

در یک مطالعه که توسط Krivey و همکاران در سال 2008 انجام شد، نشان داد که ممانتین نمی‌تواند باعث اصلاح عملکرد شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی شود. اما در همین مطالعه ممانتین باعث کاهش 21 درصدی در علائم منفی بیماران شد. مطالعه بر روی 7 بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی و در طی 6 هفته انجام شد. بیماران ممانتین را با دوز 5 میلی‌گرم در روز دریافت کردند و به صورت هفتگی دوز دارو بر اساس تحمل بیماران افزایش یافت تا به ماکزیمم دوز 20 میلی‌گرم در روز رسید. بیماران همچنین داروی آنتی‌سایکوتیک خود را نیز در کنار ممانتین دریافت کردند(18). در مطالعه دیگری که توسط Lieberman و همکاران در سال 2009 انجام شد، بیماران در کنار داروی آنتی‌سایکوتیک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

خود ممانتین یا دارونما را دریافت کردند(19). مطالعه به صورت دوسوکور و دارونما کنترل و برای 8 هفته طراحی شده بود. بیماران در یک گروه 70 نفره ممانتین را با دوز(20-5) میلی‌گرم در روز دریافت کردندو در یک گروه 68 نفره‌ی دیگر دارونما به درمان‌های روتین آنتی‌سایکوتیک آن‌ها اضافه شد.

در این مطالعه گزارش شد که ممانتین نمی‌تواند به عنوان درمان کمکی برروی علائم شناختی بیماران مؤثر باشد. ارزیابی اولیه در این مطالعه PANSS Score بیماران در نظر گرفته شد(19).

یک مطالعه مروری که توسط Koola و همکاران در سال 2014 انجام شد و به بررسی اثر ممانتین و گالانتامین دراصلاح علائم شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پرداخت، گزارش شد که با توجه به این‌که اختلال شناختی یکی از مشکلات اساسی مبتلایان می‌باشد و از آن‌جایی‌که درمان دارویی موثرو تائید شده‌ای برای آن وجود ندارد استفاده از داروهایی مثل ممانتین و گالانتامین که با مکانیسم‌های متعدد از جمله اثر برسیستم ان متیل دی‌آسپارتات تاثیر می‌گذارند، می‌توانند در اصلاح علائم شناختی مبتلایان به آلزایمر و دمانس و احتمالا اسکیزوفرنی موثر باشند(21). اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو اگرچه از شیوع بالایی در جامعه برخوردار نمی‌باشند، اما می‌توانند اثرات منفی زیادی در عملکرد فرد در جامعه داشته باشند. با توجه به تاثیراتی که این اختلال به‌طور مستقیم و غیرمستقیم در کیفیت زندگی افراد و عملکرد اجتماعی آن‌ها دارد و از آن‌جایی‌که علائم منفی و مثبت این بیماران مقاوم به درمان است مداخلات درمانی دارویی و غیر دارویی که بتوانند باعث کاهش علائم منفی و مثبت این بیماران شوند می توانند تاثیر به سزایی بر پیامدهای اجتماعی این بیماران داشته باشد. مطالعه بر روی بیماران با اختلالات روانپزشکی همراه با محدودیت‌های زیادی همراه است و عدم پایبندی به درمان و عدم مصرف صحیح داروها یکی از شایع‌ترین آن هاست.

در این مطالعه که برای اولین بار به بررسی اثرات داروی ممانتین برروی علائم مثبت بیماران اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو در ایران پرداخته است چنین مشاهده شد که ممانتین نمی‌تواند باعث کاهش علائم مثبت این بیماران شود.

سپاسگزاری

این مقاله منتج از پایان نامه دوره تخصصی داروسازی بالینی خانم دکتر حمیده عباسپور کاسگری به شماره 295 می‌باشد که در دانشکده داروسازی شهید بهشتی به ثبت رسیده است. این مطالعه با کد اخلاق 94/4/22-2 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تائید رسید. گروه نویسندگان از همکاری صمیمانه بخش روانپزشکی بیمارستان طالقانی کمال تشکر را دارند. همچنین از زحمات بی‌دریغ استاد گرامی جناب آقای دکتر سلام‌زاده قدردانی می گردد.

References

1. Karol A, Tamminga MD. Introduction and overview of schizophrenia. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. Kaplan, sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluwer /Lippincott Williams 9 th ed, 2009, vol 1, p: 1432-1433.
2. Kahn RS, Clark M, Phillips C, et al. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (5th Edition, Text Revision). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2001; 158 (9): 1367-1377.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

4. Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. Pharmacol Ther 2003; 97(2): 153-179.
5. Muller N, Schwarz M. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic enia neurotransmission. Neurotox Res 2006; 10(2): 131-148.
6. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348(14): 1333-1341.
7. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. CNS Drug Rev 2003; 9(3): 275-308.
8. Millan MJ. N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. Psychopharmacology (Berl) 2005; 179(1): 30-53.
9. Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease--a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotox Res 2000; 2(2-3): 85-97.
10. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. CNS Drug Rev 2003; 9(3): 275-308.
11. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data. Neuropharmacology 1999; 38(6): 735-767.
12. Körschenhausen DA, Hampel HJ, Ackenheil M, Penning R, Müller N. Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. Schizophr Res 1996; 19(2-3): 103-109.
13. Millan MJ. N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. Psychopharmacology (Berl) 2005; 179(1): 30-53.
14. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Genetic data supporting the NMDA glutamate receptor hypothesis for schizophrenia. Current Pharmaceutical Design 2012; 18(12): 1580-1592.
15. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. Isr J Psychiatry Relat Sci 2010; 47(1): 4-16.
16. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Genetic data supporting the NMDA glutamate receptor hypothesis for schizophrenia. Curr Pharm Des 2012; 18(12): 1580-1592.
17. Gama CS, Antunes P, Moser C, Belmonte-de-Abreu PS. Memantine as an adjunctive therapy for schizophrenia negative symptoms. Braz J Psychiatry 2005; 27(5): 257-258.
18. Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia in patients with residual symptoms: a preliminary study. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18(2): 117-121.
19. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2009; 34(5): 1322-1329.
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia 1987; 13(2): 261-276.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]

21. Koola MM, Buchanan RW, Pillai A, Aitchison KJ, Weinberger DR, Aaronson ST, et al. Potential role of the combination of galantamine and memantine to improve cognition in schizophrenia. Schizophr Res 2014; 157(1-3): 84-89.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-30]