

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

Hamide Abbaspour kasgari<sup>1</sup>,

Maria Tavakoli Ardakani<sup>2</sup>,

Abdollah Farhadinasab<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> 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 ( $6.32 \pm 7.17$ ) and controls ( $4.17 \pm 6.25$ ) ( $P=0.07$ ).

**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)

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

حمیده عباسپور کاسگری<sup>1</sup>ماریا توکلی اردکانی<sup>2</sup>عبدالله فرهادی نسب<sup>3</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** ممانتین یک آنتاگونیست غیر رقابتی رسپتورهای گلو تامات نوع ان متیل دی آسپارات می باشد که برای درمان آلزایمر متوسط تا شدید تأیید شده است. شواهد زیادی وجود دارد که ارتباط بین نوروترنسمیتر گلو تاماترژیک و بیماری اسکیزوفرنی را نشان می دهد. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی و ایمنی ممانتین به عنوان درمان کمکی داروهای آنتی سایکوتیک در بیماران با سایکوپاتولوژی اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو می باشد. در این مطالعه اثر ممانتین بر علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو بررسی شده است.

**مواد و روش ها:** مطالعه حال حاضر به صورت کار آزمایی بالینی تصادفی شده ی دوسوکور و دارونما کنترل می باشد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران گروه سنی 18-65 سال بود که اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو در آن ها توسط روانپزشک تأیید 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 درمان های معمول آنتی سایکوتیک اضافه شد و گروه 29 نفره بعدی دارونما را به همراه درمان های معمول خود دریافت کردند. ابزار ارزیابی اولیه بالینی PANSS score بیماران بود که به صورت پرسشنامه در شروع درمان و همچنین در هفته های 4 و 12 تکمیل شد.

**یافته ها:** در این مطالعه اختلاف معنی دار آماری بین تغییرات PANSS در خرده معیار مثبت در بیماران گروه کنترل و ممانتین دیده نشد ( $P=0/07$ ). به طوری که کاهش مقادیر شاخص PANSS مثبت در گروه دارو ( $6/32 \pm 7/17$ ) و در گروه کنترل ( $4/17 \pm 6/25$ ) بود ( $P=0/07$ ).

**استنتاج:** ممانتین بر علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو موثر نمی باشد.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی: IRCT201310083210N5

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

## مقدمه

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

E-mail: dr.abbaspour1@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** حمیده عباسپور - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

1. استادیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. استاد، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی مرکز تحقیقات علوم دارویی، 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

شروع می‌شود و تا آخر عمر پایدار باقی می‌ماند. براساس ملاک‌های DSM-5 میزان بروز اسکیزوفرنی 0/5 تا 5 مورد از هر 10000 نفر در سال گزارش شده است (2). علائم مبتلایان به اسکیزوفرنی به دو دسته مثبت و منفی تقسیم می‌شود. علائم مثبت شامل توهمات، باورهای نادرست و اختلال در صحبت کردن و قضاوت می‌باشد. علائم مثبت به درمان دارویی با ضد جنون‌های نسل اول به خوبی پاسخ می‌دهند. علائم منفی به صورت گوشه‌گیری 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 ضد جنون‌های 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. به هم خوردن تنظیم گلو تامات 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 دی آسپارتات در اسکیزوفرنی می‌تواند منجر به کاهش تحریک نورون‌های gamma-aminobutyric acid (GABA) در کورتکس شود که در نتیجه‌ی آن آزادسازی گلو تامات به داخل سیناپس‌ها افزایش می‌یابد که این مسئله باعث مرگ سلول‌های عصبی می‌شود. این اتفاق به طور عمده از طریق رسپتورهای گلو تامات ان متیل دی آسپارتات میانجی‌گری می‌شود. آسیب نورون‌ها به واسطه مرگ سلول‌های عصبی نقش مهمی در پاتولوژی اسکیزوفرنی داشته و به صورت اساسی با علائم منفی و مثبت و همچنین علائم شناختی بیماران مرتبط هستند (3-5). ممانتین دارویی است که برای استفاده در بیماران با آلزایمر متوسط تا شدید مورد تأیید قرار گرفته است و یک آنتاگونیست غیر رقابتی از رسپتورهای ان متیل دی آسپارتات می‌باشد (6،7). 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 گلو تامات القاء می‌شوند که نتیجه‌ی آن کاهش مرگ سلول‌های عصبی است (9،10). ممانتین دارویی است که از نظر بالینی به خوبی تحمل می‌شود و اثرات تقلیدکننده سایکوز که با سایر بلوک‌کننده‌های کانال ان متیل دی آسپارتات مانند کتامین و یا فن سیکلیدین دیده می‌شود با این دارو کم‌تر مشاهده می‌شود (11).

اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو سبب کاهش کیفیت زندگی بیماران مبتلا می‌شود و ترس و وحشت زیادی را در بیماران و وابستگان آن‌ها ایجاد می‌کند و از طرفی در بیماران مبتلا به اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو پاسخ نسبی به درمان‌های روتین آنتی سایکوتیک 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 در بیماران 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 روش‌ها

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور - دارونما کنترل طراحی شد. این مطالعه با کد اخلاق 2-94/4/22 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تأیید 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

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 18-65 سال بود که اختلال اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو در آن‌ها توسط روانپزشک با معیارهای DSM-5 تأیید 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 به طوری که 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 تأیید 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 میلی گرم روزانه تجویز شد و هر هفته دوز دارو بر اساس تحمل بیمار 5 میلی گرم افزایش داده شد تا به دوز 20 میلی گرم روزانه رسانده شد. دوز 20 میلی گرم 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 کاملاً شبیه بودند. در زمان بستری بیمار در بیمارستان دارو و دارونما جزء سبد دارویی 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، بی‌قراری و عوارض اکستروپیرامیدال 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

## یافته ها

از 108 بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی، 5 بیمار به دلیل سن بالای 65 سال و همچنین 6 بیمار به دلیل دریافت کلوزاپین از مطالعه خارج شدند. بر روی 97 بیمار باقیمانده مطالعه آغاز شد و برای تمام بیماران پرسش نامه 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 به طور تصادفی در 2 گروه ممانتین و کنترل قرار گرفتند. از این تعداد نیز 19 بیمار (11 بیمار در گروه دارو و 8 بیمار در گروه کنترل) در مرحله بعد به دلیل عارضه دار شدن (آزیتاسیون و بی خوابی) از مطالعه خارج شدند. در نهایت 29 بیمار در گروه کنترل و 29 بیمار نیز در گروه ممانتین مطالعه را به پایان رساندند. داده های بالینی بیماران براساس پرسشنامه PANSS که شامل سه قسمت مثبت، منفی و عمومی است مورد ارزیابی قرار گرفت (فلوچارت شماره 1). این پرسشنامه ابتدا در زمان شروع مطالعه (run-in period) و سپس یک ماه بعد (زمان شروع تجویز ممانتین در هفته 4 مطالعه) و بار دیگر در انتهای مطالعه در پایان 12 هفته 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 معنی دار 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 معنی داری را نشان ندادند.

بیماران گروه کنترل و گروه ممانتین از نظر امتیاز مثبت PANSS در زمان شروع مداخله (پایان run-in period) یک سطح معنی دار حد مرزی 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

اندازه گیری شدت علائم بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو می باشد. 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 می باشد. این پرسشنامه یک مصاحبه کوتاه می باشد که برای تکمیل آن 45-50 دقیقه زمان نیاز می باشد. معیار مثبت آن شامل 7 مورد می باشد که حداقل نمره ای که بیمار از آن می گیرد عدد 7 و حداکثر آن 49 می باشد. هر چه بیمار نمره بیش تری کسب کند نشان دهنده شدت علائم مثبت در او می باشد (20). پس از اتمام نمونه گیری و جمع آوری اطلاعات در دو گروه دارو و دارونما، متغیرها و پاسخ ها وارد نرم افزار SPSS 21 شدند. جهت مقایسه داده های کمی بین دو گروه از آزمون Independent sample T-test و جهت مقایسه داده های 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

جدول شماره 2: مقایسه بیماران دو گروه از نظر پیامد اولیه (خرده

امتیاز مثبت (PANSS) در زمان های مختلف در مطالعه

| سطح<br>معنی داری | گروه ممانتین<br>(n=29) | گروه کنترل<br>(n=29) | Clinical rating scale scores<br>PANSS subscale |
|------------------|------------------------|----------------------|------------------------------------------------|
| 0/88             | 33/65 ± 4/06           | 34/66 ± 4/56         | ورود به مطالعه (شروع run-in period)            |
| 0/05             | 28/41 ± 4/6            | 31 ± 5/25            | شروع مداخله (پایان run-in period)              |
| P < 0/07         | 7/17 ± 6/82            | 4/17 ± 6/25          | پایان مطالعه                                   |

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

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

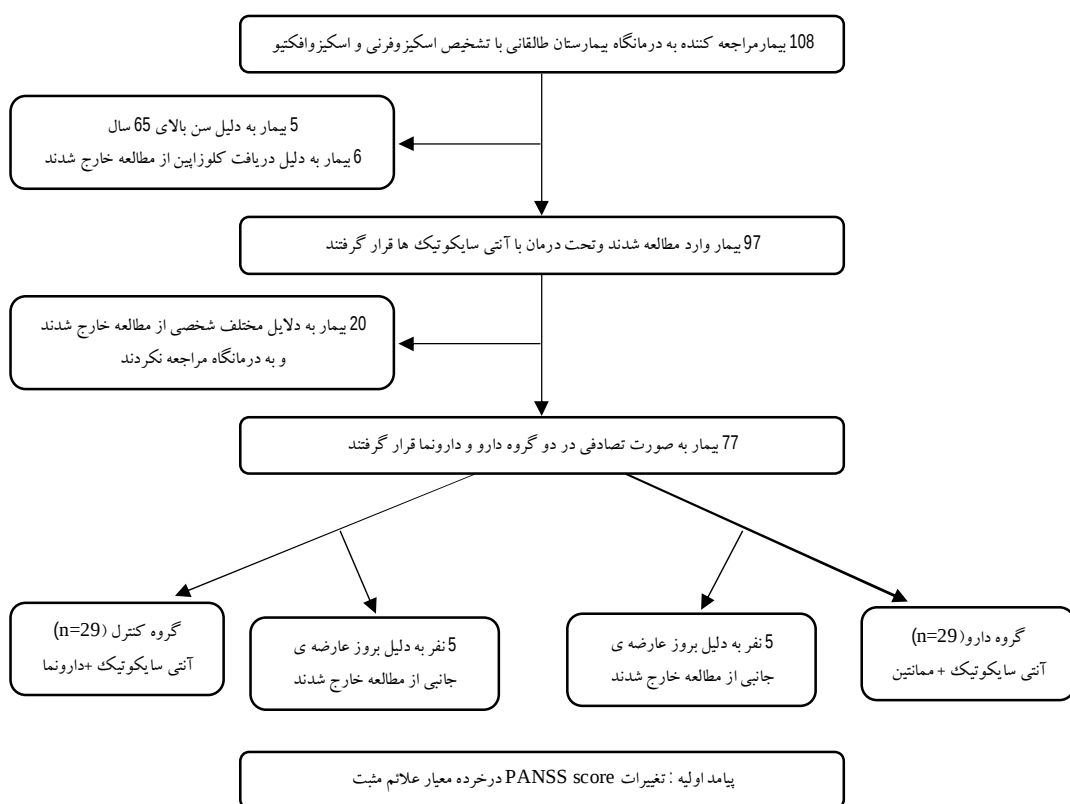
## بحث

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

گروه ممانتین که عدد 28/41 بوده است اهمیت بالینی چندانی ندارد. بیماران دو گروه از نظر امتیاز مثبت PANSS در پایان مطالعه اختلاف معنی دار آماری را نشان ندادند. هرچند رویکرد کاهش مقادیر شاخص PANSS مثبت در گروه دارو بیش از گروه کنترل می باشد. مقادیر حد مرزی P نیز تائیدی بر این امر می باشد.

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

| خصوصیات بیماران                     | گروه دارونما<br>(n=29) | گروه ممانتین<br>(n=29) | سطح<br>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             |



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

طالقانی بودند و با توجه به این که این بیمارستان یکی از چند مرکز اصلی پذیرش بیماران مبتلا به اختلالات روانی از جمله اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو در ایران می باشد، نوع اقدامات درمانی در این مرکز و نیز مسائل و مشکلات مربوط به آن می تواند به عنوان نمونه ای از چالش ها و نحوه برخورد با آن در جمعیت کوچکی از جامعه ی ایرانی در نظر گرفته شوند. براساس بررسی های انجام شده این مطالعه می تواند اولین مطالعه ای باشد که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور به بررسی اثرات ممانتین بر روی علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو که به تازگی تشخیص این بیماری برای آن ها مطرح شده است، پرداخته است. مطالعات مختلف نشان داده اند که علاوه بر تغییرات در سیستم دوپامینرژیک، تغییرات در سیستم گلو تاما ترژیک و همچنین التهاب، در بروز و پاتوفیزیولوژی این بیماری دخیل می باشد (12). بنابراین دارویی مثل ممانتین با دو اثر مستقل از هم یعنی تغییر در سیستم گلو تاما ترژیک و اثر ضد التهابی خود می تواند در درمان بیماری مؤثر باشد (13-17). 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 کرده اند. در این مطالعه تغییرات PANSS Score بیماران به خصوص علائم مثبت مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه ی این بررسی نشان داد که ممانتین نمی تواند باعث کاهش علائم مثبت بیماران اسکیزوفرنی و اسکیزوافکتیو بعد از 2 ماه از دریافت آن به همراه داروهای آنتی سایکوتیک شود.

در این مطالعه ممانتین با دوز 5 میلی گرم در روز شروع شد و براساس تحمل بیماران به شرط عارضه دار نشدن، دوز دارو تا 20 میلی گرم در روز افزایش یافت. اکثر بیماران به دلیل شکایت از عارضه ی بی خوابی و بی قراری تا پایان مطالعه از دوز 5 میلی گرم در روز استفاده کردند. بیش ترین شکایت بیماران که منجر به خروج آن ها از مطالعه و همچنین مانع از افزایش دوز

دارو شد عارضه بی خوابی و بی قراری بود. موارد بسیار محدودی نیز عارضه دیستونی حاد مشاهده شد. البته با توجه به زمینه ی این عارضه در این بیماران و همچنین استفاده ی هم زمان از داروهای آنتی سایکوتیک تیپیکال در آن ها نمی توان به راحتی بروز این عارضه در این بیماران را مرتبط با ممانتین دانست. بروز عارضه بی خوابی و بی قراری در گروه کنترل با گروه ممانتین تفاوت معنی داری با هم نداشت. همچنین خروج بیماران از مطالعه در دو گروه دارو و کنترل اختلاف آماری معنی داری 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 کرده اند 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 این که هیچ مطالعه ای تاکنون به بررسی اثر ممانتین در تنها کاهش علائم مثبت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نپرداخته است از این رو 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 نمی تواند 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 میلی گرم در روز دریافت کردند و به صورت هفتگی دوز دارو بر اساس تحمل بیماران افزایش یافت تا به ماکزیمم دوز 20 میلی گرم در روز رسید. بیماران همچنین داروی آنتی سایکوتیک 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 آنتی سایکوتیک

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 (5-20) میلی گرم در روز دریافت کردند و در یک گروه 68 نفره دیگر دارونما به درمان‌های روتین آنتی سایکوتیک آن‌ها اضافه شد.

در این مطالعه گزارش شد که ممانتین نمی‌تواند به عنوان درمان کمکی بر روی 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 گالاتامین در اصلاح علائم شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پرداخت، گزارش شد که با توجه به این که اختلال شناختی یکی از مشکلات اساسی مبتلایان می‌باشد و از آنجایی که درمان دارویی موثر و تأیید شده‌ای برای آن وجود ندارد استفاده از داروهای مثل ممانتین و گالاتامین که با مکانیسم‌های متعدد از جمله اثر بر سیستم ان متیل دی آسپاراتات تأثیر می‌گذارند، می‌تواند در اصلاح علائم شناختی مبتلایان به آلزایمر و دمانس و احتمالاً 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 تأثیراتی که این اختلال به‌طور مستقیم و غیرمستقیم در

کیفیت زندگی افراد و عملکرد اجتماعی آن‌ها دارد و از آنجایی که 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 می‌توانند تأثیر به‌سزایی بر پیامدهای اجتماعی این بیماران داشته باشد. مطالعه بر روی بیماران با اختلالات روانپزشکی همراه با محدودیت‌های زیادی همراه است و عدم پابندی به درمان و عدم مصرف صحیح داروها یکی از شایع‌ترین آن‌هاست.

در این مطالعه که برای اولین بار به بررسی اثرات داروی ممانتین بر روی 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 2-94/4/22 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تأیید 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 می‌گردد.

## 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<sup>th</sup> 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.

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.

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.