# بررسی اثر بخشی ممانتین به عنوان داروی کمکی در درمان اختلال دوقطبی: یک کارآزمایی بالینی دو سو کور

**شهاب‌الدین بهرامی کلاشگران[1]، آزاد معروفی[2]، فرزین رضاعی[3]، ابراهیم قادری[4]، کامبیز حسن زاده [5]**

1. دستیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
2. استادیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (مولف مسوول)، تلفن ثابت:087-33660025 maroufimd@gmail.com
3. دانشیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
4. استادیار گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
5. استادیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** علی‌رغم استفاده از داروهای مختلف در درمان اختلال دوقطبی، حدود 50 درصد از بیماران به طور کامل درمان نمی‌شوند. به منظور تقویت درمان استفاده از داروهای مختلف از جمله داروهای ضدتشنج جدید و آنتاگونیست‌های سروتونین-دوپامین مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به نقش احتمالی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA بر تغییرات خلقی، این مطالعه به منظور بررسی تأثیر ممانتین بر مانیای حاد به عنوان درمان کمکی همراه با لیتیم و ریسپریدون انجام گرفت.

**روش بررسی:** در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسو کورکه بر روی40 بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی در فاز حاد مانیا انجام شد. بیماران هر دو گروه تحت درمان با رژیم دارویی یکسان شامل ریسپریدون و لیتیوم قرار گرفتند. در گروه مداخله، ممانتین خوراکی به مقدار 5 میلی‌گرم در روز تجویز و پس از 96 ساعت به 20 میلی‌گرم در روز رسانده شد. بیماران گروه کنترل، در این مدت دارونما دریافت کردند. شدت علائم پیش از شروع درمان و سپس در هفته های 1، 2، 4 و 6 پس از درمان بر اساس مقیاس نمره دهی مانیای یانگ اندازه گیری شد. عوارض کلینیکی ممانتین در همین فواصل با استفاده از چک‌لیست بالینی ارزیابی گردید.

**یافته ها :** در پایان مطالعه شدت علائم مانیا در هر دو گروه کاهش یافت، اگرچه سرعت و میزان کاهش علائم مانیا در گروه دریافت کننده ممانتین تفاوت معنی‌داری با گروه دارونما نداشت (P =0/784). همچنین شایع‌ترین عوارض دارویی در دو گروه شامل بی‌قراری (P=1/000)، لرزش (P=0/501) و سرگیجه (P =0/605) بود، که بیماران دو گروه از این نظر هم تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند.

**نتیجه گیری:** با در نظر گرفتن محدودیت‌های مطالعه مانند کم بودن نمونه‌ها و کوتاه بودن مدت ارزیابی بیماران، این مطالعه نشان داد که افزودن ممانتین با دوز 20 میلی‌گرم در روز به رژیم دارویی بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی در فاز مانیا به مدت شش هفته تأثیری بر سرعت و میزان بهبود علائم مانیا ندارد.

**کلید واژه‌ها**: ممانتین، اختلال دو قطبی، درمان.

وصول مقاله:94/1/22 اصلاحیه نهایی:94/10/22 پذیرش:94/10/29

[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]

**مقدمه**

اختلال دوقطبی یکی از شدیدترین اختلالات ناتوان کننده مغزی است (1). این اختلال که با تغییرات خلقی، تحریک‌پذیری، رفتارهای خطرناک و اختلال در روابط بین فردی مشخص می‌شود یک بیماری خلقی راجعه و اغلب مزمن به شمار می‌رود (3و2) . میزان خودکشی در این بیماری در طول زندگی 15درصداست (4) . از آنجا که علی‌رغم پیشرفت‌های علمی، مکانیسم دقیق ایجاد اختلال دوقطبی هنوز به درستی مشخص نشده است، اختلال در تنظیم سیستم‌های گوناگون نوروترانسمیتری به عنوان یکی از فرضیات مطرح شده است. از جمله این سیستم‌ها می‌توان به اختلال عملکرد در ناقل‌های عصبی سیستم دوپامینرژیک، نورآدرنرژیک، کولینرژیک و GABA اشاره کرد. اخیراً شواهدی نیز به نفع نقش سیستم گیرنده گلوتاماترژیک و بخصوص کمپلکس گیرنده NMDA (N-متیل D-آسپارتات) بعنوان یکی از عوامل بالقوه در پاتوژنز برخی از اختلالات روانی-عصبی، ازجمله اختلال دوقطبی یافت شده است (5).

با توجه به مشخص نبودن مکانیسم دقیق اختلال دوقطبی، داروهای مختلفی توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای درمان این اختلال تأیید شده‌اند و مطالعات نشان می‌دهند که علی‌رغم استفاده گسترده ازآنها، حدود 50 درصد از بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی به طور کامل درمان نمی‌شوند و در نتیجه بیماری به سمت ازمان پیش می‌رود (6). داروی انتخابی در درمان و پیشگیری این اختلال لیتیوم کربنات است که درموارد مانیای شدید همراه با آژیتاسیون یا وجود علائم سایکوتیک، از ترکیب آن با داروهای ضدجنون استفاده می‌شود (7).

ضدتشنجها (کاربامازپین، والپرویک اسیدولاموتریژین) نیز بعنوان تنظیم کننده خلق در ترکیب با لیتیوم یا بصورت تک درمانی در کسانی که منع مصرف لیتیوم دارند، بکارمی‌روند (8). تأثیر ضدتشنجها به عنوان عامل مؤثر در درمان مانیا و تنظیم کننده خلق نسبتاً کم است، بنابراین عدم پاسخدهی مناسب به درمان با لیتیوم، یک معضل بزرگ در درمان طولانی مدت بیماریهای خلقی محسوب می‌شود (10 و9).

از سوی دیگر استفاده از ضد جنون‌ها بعنوان تنظیم کننده بلند مدت خلق توصیه نمی‌شود، چرا که اثر بخشی و همچنین ایمنی و تحمل آنها در طولانی مدت مورد تردید است (11). ضد جنونهای کلاسیک اثرات جانبی ناخواسته روانپزشکی (مانند Blunted Affect)دارند، و اگر برای مدت طولانی تجویز شوند ممکن است تخریب نورونی غیرقابل برگشت و ناتوان کننده ایجاد کنند (12). ضد جنونهای آتیپیک نیز با افزایش خطر سندرم متابولیک همراهند (13). همچنین بصورت نادرضدجنونهای آتیپیک و کلاسیک هر دو می‌توانند خطر مرگ در اثر ایست قلبی را به دنبال داشته باشند (14). داروهای ضدتشنج جدید (گابا‌پنتین، اکسکاربازپین، کلونازپام، پره‌گابالین و توپیرامات) بصورت ترکیب با لیتیوم، ضدتشنجها و ضدجنونها برای ایجاد پاسخ بالینی مطلوب بکارمی‌روند (15). اگرچه تعدادی از داروهای ضدتشنج (کاربامازپین، سدیم والپروات) و ضدجنونهای آتیپیک (الانزاپین، ریسپریدون، آریپیپرازول، زیپراسیدون و کوئتیاپین) اثربخشی داشته‌اند، اما علائم باقیمانده و دوره‌های عود مانیا و افسردگی در زمان ترکیب آنها با لیتیوم شایع است (17و16).

ممانتین که یک آنتاگونیست اختصاصی و غیر رقابتی گیرنده NMDA با تمایل خفیف تا متوسط است، بطور رایج در درمان آلزایمر متوسط تا شدید بکارمی‌رود (18). آنتاگونیستهای غیررقابتی گیرنده NMDA اثرات ضدافسردگی را در مدلهای حیوانی نشان داده‌اند. این داده‌ها می‌توانند پیش بینی کننده فعالیت ضدافسردگی این داروها باشند (20و 19). آنتاگونیست‌های NMDA در مدل حیوانی اثرات ضد علائم مانیا را نیز نشان داده‌اند و گزارشهای موردی پیشنهاد می‌کنند که احتمالاً در مهار فاز مانیا و مختلط اختلال دوقطبی نیز مؤثر باشند (22و21). اگرچه هنوز نتایج قطعی در این خصوص وجود ندارد برخی



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]

مطالعات اثربخشی ممانتین را بعنوان استراتژی تقویت و حتی تک درمانی ممانتین در دوره حاد مانیا و مختلط نشان داده‌اند (23). ممانتین دارویی کم عارضه به شمار می‌رود و به راحتی تحمل می‌شود (24) و از آنجا که داروهائی که بصورت رایج در درمان اختلال دو قطبی بکار می‌روند عوارض جانبی فراوان دارند و گاهی سبب قطع خودسرانه آنها می‌شوند، استفاده از ممانتین به عنوان استراتژی کمکی در درمان اختلال دوقطبی به عنوان عرصه جدیدی مورد توجه قرار گرفته است.

در مطالعه‌ای که توسط Koukopoulos و همکاران در سال 2011 بر روی 40 بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی مقاوم به درمان انجام شد، مشخص گردید که افزودن ممانتین به رژیم درمانی معمول این بیماران باعث تسهیل در کنترل علائم مانیا می‌شود و ممانتین اثرات تثبیت کنندگی خلق دارد. اگرچه در این مطالعه بیماران به مدت 12 ماه پیگیری شدند، اما رژیم دارویی آن‌ها یکسان نبود و گروه کنترل نیز برای مقایسه ممانتین با دارونما در نظر گرفته نشده بود (25). همچنین مطالعه دیگری که توسط Serra و همکاران در سال 2015 بر روی 30 بیمار مبتلا به اختلال دو قطبی مقاوم به درمان انجام شد، نشان داد که افزودن ممانتین به رژیم دارویی بیمارانی که به درمان‌های معمول پاسخ خوبی نداده‌اند می‌تواند باعث کاهش قابل ملاحظه طول مدت عود دوره‌های افسردگی و مانیا در یک پیگیری سه ساله گردد. در این مطالعه نیز رژیم دارویی بیماران همگن نبود و گروه کنترلی نیز برای مقایسه نتایج وجود نداشت (26).

با توجه به لزوم گروه کنترل و همسان سازی رژیم درمانی بیماران برای مقایسه اثربخشی ممانتین، این مطالعه در نظر دارد اثربخشی ممانتین را به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی، با گروه کنترل مقایسه کند.

## روش بررسی

این مطالعه در پایگاه ثبت کارآزمایی های بالینی به شماره IRCT2013091514676N1 ثبت گردید و برروی آن دسته از بالغین مبتلا به اختلال دوقطبی انجام شد که در فاصله سال 1392 تا 1393 در فاز حاد مانیا به بیمارستان قدس سنندج مراجعه نموده و با تشخیص اختلال دوقطبی نوع I بستری شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از: سن 18 تا 60 سال، ابتلا به اختلال دوقطبی در فاز مانیا بر اساس معیارهای DSM-IV-TR، کسب حداقل 20 نمره در پرسشنامه یانگ مانیا. فرم رضایتنامه آگاهانه شرکت در مطالعه از ولی یا قیم قانونی بیماران اخذ گردید. در صورت وابستگی یا سؤمصرف الکل و مواد درطول 3 ماه قبل از مراجعه (به استثنای نیکوتین یا کافئین)، اختلال همراه روانپزشکی در Axis II (براساس DSM-IV-TR)، ابتلا به دلیریوم، دمانس و اختلالات Cognitive، ابتلا به اسکیزوفرنی، اختلال اسکیزوافکتیو و سایر اختلالات سایکوتیک، ابتلا به بیماری ثابت شده قلبی، کلیوی، کبدی (بر اساس مدارک پزشکی) که در روند مطالعه اشکال ایجاد کند، حاملگی و شیردهی، عقب ماندگی ذهنی بر اساس ارزیابی بالینی درمانگر، سابقه عوارض و حساسیت دارویی با داروهای ریسپریدون یا لیتیوم کربنات یا ممانتین، هر گونه سابقه تشنج، سابقه مصرف ممانتین از 3 ماه قبل از مراجعه، بیماران از مطالعه خارج می‌شدند.

با لحاظ خطای نوع اول 5%، توان مطالعه 80% و درنظر گرفتن بهبود علایم در گروه ممانتین برابر 73% و در گروه دیگر 40% (27 و 26) حداکثر 40 نفر تخمین زده شد. شرایط و ویژگی‌های مطالعه اعم از مزایا و عوارض احتمالی، برای ولی یا قیم قانونی بیمار با زبان ساده توضیح داده شد و در صورت تمایل به شرکت در مطالعه از آن‌ها رضایت کتبی اخذ گردید. در هر زمان از مطالعه بیماران می‌توانستند از مطالعه خارج شوند و به درمان معمول خود برگردند. تشخیص اختلال، با استفاده از مصاحبه بالینی



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]

غیرساختار یافته براساس معیارهای DSM-IV-TR تعیین گردید. شدت مانیا در بدو مطالعه با استفاده از چک لیست Young Mania Rating Scale (YMRS) ارزیابی و ثبت شد. این مقیاس به منظور ارزیابی شدت علائم مانیا، در سال 1978 توسط یانگ به طراحی شده و دارای روائی همزمان 0/96، پایایی ارزیابان 0/92 و آلفای کرونباخ 0/72 بوده و در سال 1384 در دانشگاه اصفهان هنجاریابی شده است. همچنین ضریب روایی تشخیص نمرات کل و عضویت گروهی (همبستگی کانونی) برابر با 0/92 به دست آمد و نتایج تحلیل روایی سؤالات نشان دهنده قدرت تشخیص بالای همه سؤالات در تفکیک گروه بهنجار از بیمار بوده است. در مجموع مقیاس سنجش مانیای یانگ ابزاری پایا با روایی، حساسیت و ویژگی قابل قبول بوده و دارای قابلیت کاربرد در کارهای بالینی و پژوهشی است (27).

این مقیاس دارای یازده آیتم است، هفت آیتم از 0 تا 4 و چهار آیتم از 0 تا 8 بر اساس مصاحبه بالینی با بیمار نمره‌دهی می‌شوند. نمره کلی از صفر تا 60 محاسبه می‌گردد که کمتر از 20 نرمال و بیشتر از آن مانیا در نظر گرفته می‌شود.

بیماران با استفاده از نرم افزار کامپیوتری و به صورت بلوکی (5 بلوک 8 نفره) در دو گروه A و B قرار داده شدند. داروی ممانتین هیدروکلراید تهیه شده توسط شرکت داروسازی سبحان به صورت پودر در قالب کپسول طراحی گردید و پلاسبو نیز با استفاده از پودر نشاسته به صورت کپسول‌های مشابه ساخته شد و در بسته‌بندی‌های شبیه بهم با عناوین گروه A و B برای بیماران دو گروه اختصاص یافت. بجز تهیه کننده دارو که نقشی در تجویز دارو یا پلاسبو نداشت کسی از محتوای بسته‌های تهیه شده اطلاع نداشت. بدین ترتیب مجری طرح که پرسشنامه‌های مطالعه را تکمیل می‌کرد و بیماران هیچ کدام از محتوای کپسول‌ها اطلاعی نداشتند.

به منظور درمان فاز حاد مانیا هر دو گروه روزانه 2 تا 6 میلی‌گرم Risperidone خوراکی (براساس تحمل و عوارض) همراه با 2 تا 6 میلی‌گرم قرص Biperiden (در صورت نیاز و با تشخیص درمانگر) و قرص Lithium Carbonate (بر اساس سطح سرمی 1 تا 1/2 میلی اکی‌والان در لیتر) دریافت کردند. همچنین تجویز شکل تزریقی عضلانی Haloperidol (حداکثر 15 میلی‌گرم در روز) و Diazepam وریدی (حداکثر 10 میلی‌گرم در روز) در هر دو گروه در صورت بروز رفتارهای غیرقابل‌کنترل ناشی از مانیا بلامانع بود.

گروه مداخله، کپسول ممانتین را در 48 ساعت اول درمان، به میزان 2/5 میلی‌گرم در دو دوز صبح و شب دریافت کردند، سپس در 48 ساعت دوم ممانتین به 5 میلی‌گرم دو بار در روز و پس از 96 ساعت از شروع درمان به دوز نهایی10 میلی‌گرم دو بار در روز (20میلی‌گرم در روز) رسانده شد. گروه کنترل، به همین ترتیب و با همان مقادیر، دارونما دریافت کردند.

شدت مانیا و تغییرات آن در هفته‌های صفر (شروع مطالعه)، 1، 2، 4 و 6 پس از شروع مطالعه بر اساس مصاحبه بالینی و پرسشنامه Young Mania Rating Scale در هر دو گروه اندازه‌گیری و ثبت شد. عوارض احتمالی دارو و تداخلات آنها (بجز عوارض اکستراپیرامیدال) بر اساس چک لیست عوارض دارویی، در هفته‌های 1، 2، 4 و 6 با استفاده از مصاحبه بالینی و معاینه، ارزیابی و ثبت شد.

عوارض خارج هرمی ناشی از ریسپریدون و شدت آن با استفاده از معاینه، مصاحبه بالینی و چک لیست Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (ESRS) در هفته‌های 1، 2، 4 و6 ارزیابی و ثبت گردید.

تحلیل با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن 16 انجام شد. میانگین‌ها و انحراف معیارها محاسبه شدند. با توجه به توزیع نرمال، برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از تست تی مستقل و برای مقایسه متغیر کیفی بین دو گروه درمانی از تست کای دو استفاده شد. همچنین برای مقایسه تغییرات

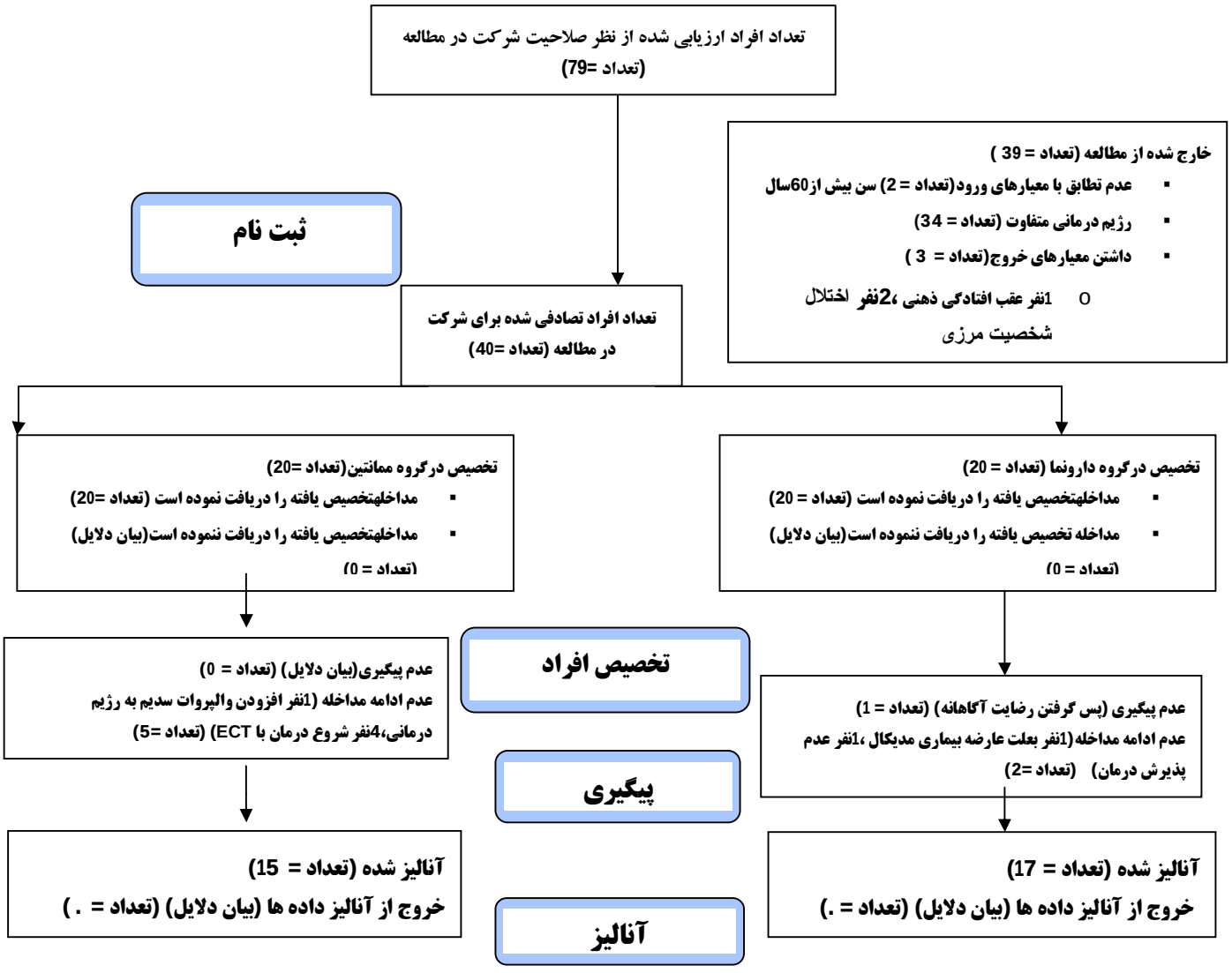


[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]

نمره پیامدهای مورد مطالعه در دو گروه درمانی، تستRepeated Measurement به کار گرفته شد. سطح P-value کمتر از 0/05 بعنوان معنی دار لحاظ گردید.

از مجموع 79 بیمار ارزیابی شده 39 بیمار به علل عدم تطابق با معیارهای ورود یا داشتن معیارهای خروج کنار گذاشته شدند. در نهایت 40 نفر از بالغین 18 تا60 ساله مبتلا به مانیای حاد اختلال دو قطبی وارد مطالعه شده و در دو گروه درمانی ممانتین و پلاسبو به مدت 6 هفته مورد مطالعه قرار گرفتند (شکل 1)




*با توجه به اینکه برای تمامی بیماران چند ویزیت درطول مدت مطالعه انجام شده بود، آنالیز نهایی جهت کل بیماران انجام شد.

شکل 1) دیاگرام Consort برای بیماران شرکت کننده در مطالعه



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]

**یافته ها**

55 درصد شرکت کنندگان در دو گروه را مردان تشکیل می‌دادند (p=0/204) و همچنین اغلب بیماران متأهل بودند (p=0/407) و تحصیلات پایین و در حد مقطع راهنمایی داشتند . تفاوت معنی‌داری از نظر جنسیت، سطح تحصیلات و وضعیت تأهل در دو گروه دیده نشد (جدول 1).

جدول 1) مقایسه ویژگیهای جمعیت شناختی بیماران دریافت کننده ممانتین و گروه کنترل

| خصوصیات جمعیت شناختی | | گروه مورد مطالعه | | جمع | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ممانتین | پلاسبو | | |
| جنس | مرد | (%65)13 | (%45) 9 | (%55)22 | **0/204** |
| | زن | (%35)7 | (%55)11 | (%45)18 | |
| وضعیت تأهل | مجرد | (%60)12 | (%40)8 | (%50)20 | **0/407** |
| | متأهل | (%30)6 | (%50)10 | (%40)18 | |
| | مطلقه | (%10)2 | (%10)2 | (%10)4 | |
| سطح تحصیلات | بیسواد | (%0)0 | (%35)7 | (%17/5)7 | غیر قابل محاسبه |
| | ابتدایی | (%30)6 | (%5)1 | (%17/5)7 | |
| | راهنمایی | (%45)9 | (%35)7 | (%40)16 | |
| | دبیرستان | (%20)4 | (%20)4 | (%20)8 | |
| | دانشگاهی | (%5)1 | (%5)1 | (%5)2 | |
| جمع | | (%100)20 | (%100)20 | (%100)40 | |

در این مطالعه میانگین سنی بیماران گروه کنترل بیشتر از بیماران دریافت کننده ممانتین بود و بیماران گروه ممانتین قدری جوانتر بودند (p=0/01، جدول 2).

جدول 2) مقایسه میانگین سنی بیماران دریافت کننده ممانتین و گروه کنترل

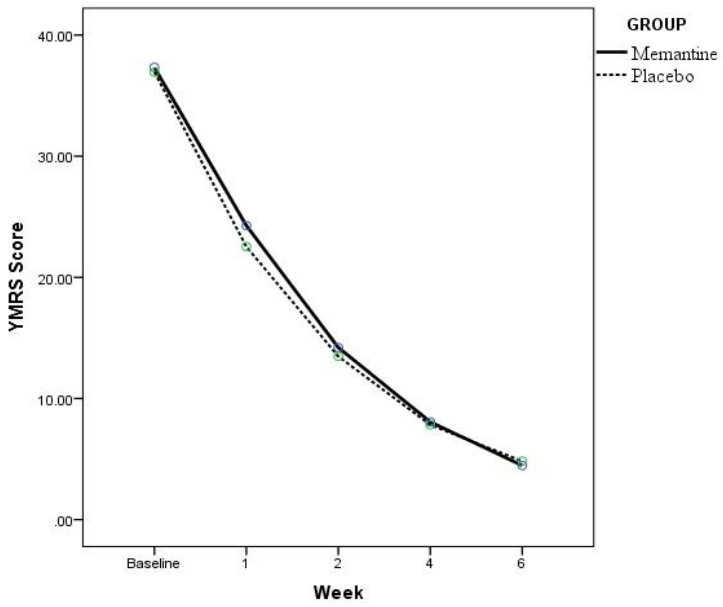
| گروه بیماران | تعداد | میانگین سنی | انحراف معیار | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| **ممانتین** | 20 | 27/85 | 6/627 | -2/707 | **0/01** |
| **پلاسبو** | 20 | 35/80 | 11/339 | | |

این مطالعه نشان داد که پس از 6 هفته تجویز ممانتین و پلاسبو، میانگین نمرات مقیاس یانگ مانیا در هر دو گروه کاهش قابل ملاحظه داشت، اما اختلاف میان دو گروه از نظر میزان کاهش علائم مانیا و سرعت این روند از نظر آماری معنی‌دار نبود (p=0/784). بدین ترتیب اضافه کردن ممانتین به رژیم درمانی بیماران مبتلا به مانیا تأثیری در میزان و سرعت روند بهبود علائم نداشت (شکل 2).



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]




Greenhouse-Geisser: F=0.314 P=0.784

**شکل 2) مقایسه روند تغییرات شدت مانیا در بیماران گروه ممانتین و کنترل**

مقایسه عوارض جانبی تجویز دارو پلاسبو در دو گروه نشان داد که بی‌قراری، لرزش و سرگیجه شایع‌ترین اثرات ناخواسته مداخله درمانی در طول مدت مطالعه در میان دو گروه بود (Incidence >%10). بیماران گروه ممانتین از این نظر نیز تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشتند (جدول 3).

جدول 3) مقایسه عوارض شایع دارویی در بیماران گروه ممانتین و کنترل

| هفته | عارضه دارویی | کنترل | ممانتین | p |
|---|---|---|---|---|
| اول | بی قراری | (%15)3 | (%10)2 | 1 |
| | لرزش | (%40)8 | (%25)5 | 0/501 |
| دوم | بی قراری | (%20)4 | (%10)2 | 0/661 |
| | لرزش | (%50)10 | (%40)8 | 0/525 |
| | سرگیجه | (%5)1 | (%15)3 | 0/605 |
| چهارم | بی قراری | (%15)3 | (%5)1 | 0/605 |
| | لرزش | (%35)7 | (%40)8 | 0/744 |
| ششم | لرزش | (%25)5 | (%30)6 | 0/723 |

*Incidence>10%

[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]

## بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که علی‌رغم کاهش قابل ملاحظه علائم مانیا با مداخله درمانی انجام شده در دو گروه، افزودن ممانتین با دوز 20 میلی‌گرم در روز به رژیم دارویی ریسپریدون و کربنات لیتیوم به مدت شش هفته نتوانست سرعت و شدت کاهش علائم مانیا را در مقایسه با دارو نما بهبود بخشد. همچنین ممانتین در مقایسه با گروه کنترل عوارض دارویی چندانی را در بیماران نشان نداد.

مطالعه Keck و همکاران در سال 2009 نشان داد که مونوتراپی با ممانتین در بیماران مبتلا به مانیای حاد به مدت سه هفته با دوزهای 20، 30 و 40 میلی‌گرم در روز می تواند باعث بهبود قابل ملاحظه مانیا شود. به طوری که بیشترین پاسخ در گروهی از بیماران بود که ممانتین را با دوز 20 میلی‌گرم در روز دریافت می‌کردند. این مطالعه با برخی محدودیت‌ها از قبیل عدم تصادفی سازی، نداشتن گروه کنترل و کوچکی جمعیت مورد مطالعه مواجه بوده است. این عوامل در کنار بی‌ثباتی ذاتی در سیر اختلال دوقطبی می‌تواند از دقت نتایج مطالعه بکاهد، چرا که با توجه به این محدودیت‌ها افتراق پاسخ به ممانتین از دوره طبیعی بیماری تا حدودی مورد تردید خواهد بود (23). با توجه به اینکه مطالعه حاضر بجز کوچک بودن حجم نمونه، محدودیت‌های مطالعه مذکور را نداشته، بنابراین می‌تواند تفاوت نتایج این دو مطالعه را قابل توجیه‌تر کند.

Koukopoulos و همکاران در سال 2012 نشان دادند که استفاده از ممانتین به عنوان داروی کمکی همراه با رژیم درمانی بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی می تواند باعث بهبود قابل ملاحظه این بیماری گردد. اگرچه این مطالعه بدون گروه کنترل انجام شد و بیماران رژیم درمانی متفاوتی داشتند اما پی‌گیری بیماران به مدت یک سال و این که شرکت کنندگان در مطالعه از میان افرادی انتخاب شدند که مقاوم به درمان‌های دیگر بودند از خصوصیات مهم این مطالعه به شمار می‌رود (25). با در نظر گرفتن این دو ویژگی مهم در این مطالعه و مقایسه آن با مطالعه ما شاید بتوان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که تأثیر ثابت شده ریسپریدون و لیتیوم کربنات در مهار مانیا و کوتاه بودن طول دوره مطالعه ما در مقایسه با مطالعه Koukopoulos در پنهان کردن اثر بخشی ممانتین بر مانیا بی‌تأثیر نبوده باشد. این بدان معنی است که اگرچه مطالعه ما نتوانست نشان دهد که ممانتین بر کاهش علائم مانیا مؤثر است اما شاید زمان بیشتری لازم است تا این دارو اثر احتمالی خود را بر سیر اختلال دوقطبی نشان دهد و یا این که با توجه به اثر اثبات شده سایر داروهای کنترل کننده مانیا، این مقاومت به درمان است که می‌تواند اثر ممانتین را بهبود پاسخ به درمان در این دسته از بیماران نمایان سازد.

مقایسه عوارض ممانتین و پلاسبو در بیماران شرکت کننده در مطالعه در طول درمان نشاندهنده برخی عوارض غیراختصاصی در هر دو گروه بود که شایع‌ترین آن‌ها عبارت بودند از بی‌قراری، لرزش و سرگیجه. هیچ کدام از این عوارض در گروه دریافت کننده ممانتین به شکل معنی‌دار بیش از گروه کنترل نبود و به راحتی برای بیمار قابل تحمل بود. در مطالعه Keck و همکاران نیز بیماران به راحتی ممانتین را تحمل کردند و شایع‌ترین عوارض در حد خفیف تا متوسط و شامل یبوست، تهوع و سردرد بود (23). همچنین در مطالعه Koukopoulos و همکاران از 40 بیمار تحت درمان با ممانتین یک بیمار از سرگیجه و یک بیمار از یبوست شکایت داشت و فقط یک بیمار به دلیل خواب آلودگی دارو را قطع کرد (25). این شواهد در کنار نتایج حاصل از مطالعه ما می‌تواند نشاندهنده آن باشد که ممانتین در ترکیب با سایر داروهای مورد استفاده در اختلال دو قطبی به راحتی قابل تحمل است.

یافته‌های این مطالعه می‌تواند تحت تاثیر عوامل گوناگونی از جمله تعداد کم نمونه‌ها، کوتاه بودن مدت ارزیابی بیماران و خروج بیماران از مطالعه به دلیل تغییرات رژیم درمانی و لزوم کنترل سریع علایم مانیا باشد. بنابراین برای هرگونه نتیجه‌گیری از یافته‌های این مطالعه باید محدودیت‌های آن را در نظر گرفت.



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]

## نتیجه‌گیری

اگرچه این مطالعه نتوانست اثر بخشی ممانتین را بر کنترل علائم مانیا در ترکیب با داروهای رایج اختلال دو قطبی نشان دهد، اما شواهد مربوط به اثر ممانتین بر خلق (29 و 28) و گزارش‌های موردی در خصوص اثربخشی ممانتین در اختلال دوقطبی (31 و 30) همچنان مطرح کننده اثرات تثبیت کنندگی خلق ممانتین است. به نظر می‌رسد تفاوت‌های موجود در طراحی مطالعات، حجم نمونه‌ها، نوع بیماران شرکت کننده در مطالعه و مدت زمان پی‌گیری بیماران از عوامل اثرگذار در گوناگونی نتایج مطالعات باشد. بنابراین انجام کارآزمایی‌های بیشتر با در نظر گرفتن گروه‌های کنترل و پی‌گیری‌های طولانی‌تر می‌تواند در تبیین نقش ممانتین در درمان اختلال دوقطبی مؤثر باشد.

## تشکر و قدردانی

بدینوسیله از کلیه پرستاران بخش‌های مردان و زنان بیمارستان قدس که در مراحل معرفی و پیگیری بیماران شرکت کننده در مطالعه ما را یاری کردند سپاسگزاری می‌کنیم.

## Reference

1. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. J Clin Psychiatry 2003; 64:425–32.
2. Keck PJ, McElroy S, Arnold L. Bipolar disorder. Med Clin North Am 2001; 85:6455–661.
3.Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:844–50.
4. Pompili M, Rihmer Z, Innamorati M, Lester D, Girardi P, Tatarelli R. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. Expert Rev Neurother 2009;9:109–36.
5. Schiffer HH. Glutamate receptor genes: susceptibility factors in Schizophrenia and depressive disorders? Mol Neurobiol 2002; 25:191-212.
6. Parikh SV, LeBlanc SR, Ovanessian MM. Advancing bipolar disorder: key lessons from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). Can J Psychiatry 2010; 55:136–43.
7. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. J Clin Psychiatry 2002: 63 Suppl 10: 5-12.
8. Rapoport SI, Basselin M, Kim HW, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. Brain Res Rev 2009; 61:185-209.
9. Koukopoulos A, Reginaldi D, Minnai G, Serra G, Pani L, Johnson FN. The long term prophylaxis of affective disorders. Adv Biochem Psychopharmacol 1995; 49:127-47.
10. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of biolar disorders: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry 2005 ; 162:1281- 90.
11. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. Bipolar Disord 2006; 8:232-41.
12. Serra G, Collu M, D'Aquila PS, De Montis GM, Gessa GL. Possible role of dopamine $D_1$ receptor in the behavioral supersensitivity to dopamine agonists induced by chronic treatment with antidepressant. Brain Res 1990; 527: 234-243.
13. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotics drugs: a critical overview. CMAJ 2005; 172 (13:1703-11.
14. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009; 360:225-35.



[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]

15. Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. Epilepsy Behav 2011; 21:1-11.
16. Mitchell PB, Malhi GS, Ball JR. Major advances in bipolar disorder. Med J Aust 2004; 181:207-210.
17. White RF. New research on second-generation antipsychotics for mood disorders. Medscape Psych Mental Health 2007 June 28; Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/558811. Accessed July 19, 2007.
18. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348:1333-1341.
19. Tsapakis EM, Travis MJ. Glutamate and psychiatric disorders. Adv Psychiatr Treat 2002; 8:189-197.
20. Rogóz Z, Skuza G, Maj J, Danysz W. Synergestic effect of uncompetitive NMDA receptor antagonists and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. Neuropharmacology 2002; 42:1024-1030.
21. Gao Y, Payne RS, Schurr A, Hougland T, Lord J, Herman L, et al. Memantine reduces mania-like symptoms in animal models. Psychiatry Res 2011; 188: 366-371.
22. Agarwal V, Tripathi A. Memantine in the management of a clinically challenging case of bipolar disorder. Indian J Psychiatry 2009; 51:137–8.
23. Keck Jr PE, Hsu HA, Papadakis K, Russo Jr J. Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation. Clin Neuropharmacol 2009; 32:1
24. 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; 38:735–67.
25. Koukopoulos A, Serra G, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Serra G. The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: Findings from a 12-month naturalistic trial. J Affect Disord 2012; 136:163-6.
26. Serra G, Koukopoulos A, Chiara LD, Koukopoulos AE, Tondo L, Girardi P, et al. Three-year, naturalistic, mirror-image assessment of adding memantine to the treatment of 30 treatment-resistant patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2015; 76:e91–e97.
27. Barakatain M, Tavakkoli M, Molavi H , Maroofi M, Salehi M. Standardization, validity and reliability of young mania rating scale in Iran. Journal of Psychology 2007; 2: 150-166. [In Persian].
28. Lu RB, Chen SL, Lee SY, Chang YH, Chen SH, Chu CH, et al. Neuroprotective and neurogenesis agent for treating bipolar II disorder: add-on memantine to mood stabilizer works. Med Hypotheses 2012; 79:280-3.
29. Teng CT, Demetrio FN. Memantine may acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. Rev Bras Psiquiatr 2006; 28:252-4.
30.Serra G, De Chiara L, Manfredi G, Koukopoulos AE, Sani G, Girardi P, et al. Memantine in the management of affective recurrences of bipolar disorders after the discontinuation of long-term lithium treatment: three case histories. Ther Adv Psychopharmacol 2014; 4: 53–55.
31. Serra G, De Chiara L, Koukopoulos A, Serra G. Antimanic and long-lasting mood stabilizing effect of memantine in bipolar I mood disorder: two case reports. J Clin Psychopharmacol 2013; 33:715-7.

[ Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2024-03-29 ]

[ DOI: 10.22102/21.2.1 ]