

Şizofreni Hastalarında Antipsikotik Tedavinin Memantin ile Güçlendirilmesi: Bir Sistematik Gözden Geçirme ve Metaanaliz



Sefa VAYISOĞLU¹, Sevilay KARAHAN², A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU³

ÖZET

Amaç: Şizofreni hastalarının çoğu kullanmakta oldukları antipsikotik ilaç tedavisine kısmi yanıt vermektedir. Tedavi etkinliğini arttırmak amacıyla değişik sınıftan ilaçlar ile güçlendirme yapılmaktadır. N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünün kompetitif olmayan antagonisti olan memantin güçlendirme tedavisinde kullanılan ilaçlardan bir tanesidir. Bu çalışmada antipsikotik ilaç tedavisi kullanmakta olan şizofreni hastalarında tedaviye eklenen memantin psikopatoloji üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla mevcut çalışmaların gözden geçirilmesi ve metaanalizinin yapılması planlanmıştır.

Yöntem: Antipsikotik tedavi kullanmakta olan şizofreni hastalarında memantin güçlendirmesinin yapıldığı çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmalar analize dahil edilmiştir. Birincil sonlanım ölçütü olarak negatif belirtilerdeki değişim, ikincil sonlanım ölçütü olarak ise toplam, pozitif ve genel psikopatoloji belirtilerindeki değişim kullanılmıştır. Yayın taraflılığı Funnel plot ve Egger testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya 11 çalışma (n=570) dahil edilmiştir. Memantin güçlendirmesi negatif belirtilerin tedavisinde plaseboya üstün bulunurken (SMD=0,596; %95 CI=0,075-1,118; p=0,025), genel psikopatoloji (SMD=0,034; %95 CI=0,419-0,488; p=0,883), pozitif (SMD=-0,041; %95 CI=0,217-0,135; p=0,650) ve toplam belirtilerde (SMD=0,315; %95 CI=0,256-0,887; p=0,280) anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Funnel plot ve Egger testi sonuçlarına göre çalışmalar arasında yayın taraflılığı gözlenmemiştir.

Sonuç: Şizofreni hastalarında memantin güçlendirme tedavisi özellikle negatif belirtiler üzerinde yararlı olmaktadır. Konu ile ilgili daha uzun süreli ve daha büyük örneklemli ek çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Memantin, şizofreni, güçlendirme tedavisi

SUMMARY

Augmentation of Antipsychotic Treatment with Memantine in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Objective: Many patients with schizophrenia respond partially to treatment with antipsychotic medications. A wide range of pharmaceutical agents are utilized as augmentation therapy in order to increase the efficacy of antipsychotic medication treatment. Memantine which is a noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist is one such agent among these. In this study, by conducting a systematic review and meta-analysis we aimed to assess the efficacy of memantine augmentation on psychopathology in patients with schizophrenia receiving antipsychotic medication.

Method: We analyzed double-blind, randomized, placebo-controlled trials of memantine add-on treatment in schizophrenia patients receiving antipsychotic medications. The primary outcome measure was amelioration of negative symptoms and the secondary outcome measures were amelioration of positive, total and general psychopathology symptoms. Publication bias was evaluated by Funnel plot and Egger test.

Results: Eleven studies (n=570) were included. Although memantine add-on treatment was superior to placebo for ameliorating negative symptoms (SMD=0.596, 95% CI=0.075-1.118, p=0.025), there were no statistically significant differences in the amelioration of general psychopathology (SMD=0.034, 95% CI=0.419-0.488, p=0.883), positive (SMD=-0.041, 95% CI=0.217-0.135, p=0.650) and overall (SMD=0.315, 95% CI=0.256-0.887, p=0.280) symptoms. No publication bias was observed between studies according to Funnel plots and Egger test results.

Conclusion: Memantine augmentation treatment seems to be beneficial for particularly treating negative symptoms in schizophrenia patients. Further studies with larger sample size and longer follow-up durations are needed.

Keywords: Memantine, schizophrenia, augmentation treatment

Geliş Tarihi: 09.09.2018- **Kabul Tarihi:** 28.01.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 04.08.2019

¹Uz., Dr. Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Bl., Adana, ²Yrd. Doç., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Biyoistatistik Bl., ³Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri Bl., Ankara.

SV: <http://orcid.org/0000-0002-9054-0777>, SK: <https://orcid.org/0000-0002-8692-7266>, AEAY: <https://orcid.org/0000-0002-3269-150X>

Dr. Sefa Vayısoğlu, e-posta: sefavayisoglu@gmail.com

<https://doi.org/10.5080/u23597>

GİRİŞ

Şizofreni dünya nüfusunun %1'ini etkileyen ciddi bir ruh sağlığı bozukluğudur (Kirkpatrick ve ark. 2001); maluliyete yol açan tıbbi nedenler içerisinde ilk onda yer almaktadır (Bosia ve ark. 2015). Hastalığa bağlı tedavi ve dolaylı masraflar yıllık 50 milyar dolarlık ekonomik yüke mal olmaktadır (Mueser ve McGurk 2004). Şizofreni tanısı konulmuş olan hastalarda pozitif (varsanılar, sanrılar), negatif (konuşma içeriğinde fakirleşme, irade kaybı, sosyal geri çekilme, duygulanımda küntleşme) ve bilişsel belirtilerle beraber sosyal ve mesleki işlevsellikteki bozulma ön planda görülmektedir (Andreasen 2000, Andreasen 1982).

Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinde etkili ana tedavi ögesi olmakla birlikte, tedaviye yanıt sınırlı kalabilmekte, bilişsel yıkım ve süregiden pozitif ve negatif belirtiler gibi hastalar arasında yüksek yaygınlık gösteren artık hastalık belirtileri gözlenebilmektedir (Stahl ve Grady 2004). Dopamin reseptör antagonizması gösteren antipsikotiklerin şizofreni hastalarındaki pozitif belirtiler üzerinde yararlı etkileri olmasına rağmen, negatif belirtiler ve bilişsel bozukluk üzerine etkinlikleri daha azdır (Miyamoto ve ark. 2012).

Şizofrenide prefrontal korteks, hipokampus ve talamus gibi beyin bölgeleri etkilenmekte ve bir dizi kimyasal nörotransmitter etkileşiminin hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (Sadock 2007). Şizofrenide patofizyolojik mekanizma her ne kadar tam olarak bilinmese de N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörü aracılığıyla olan glutamaterjik sinyalizasyonun hastalığın pozitif ve negatif belirtilerinin oluşumunda temel rol oynadığı düşünülmektedir (Bosia ve ark. 2015, John ve ark. 2014). Deneysel çalışmalar NMDA reseptörlerinin sürekli blokajının şizofreninin klinik patolojik özelliklerinin oluşumunda rol oynadığını göstermektedir (Coyle 2012). N-metil D-aspartat reseptör işlevinin azalması merkezi sinir sisteminde GABAerjik nöronların uyarımının azalmasına yol açmaktadır (Farber 2003). Bu durum sinapsta glutamatın fazla salınımına bağlı olarak nöron ölümüne neden olmaktadır (Millan 2005). N-metil D-aspartat reseptör aracılı nöron ölümünün şizofreni patolojisinde rol oynadığı ve aşırı NMDA reseptör uyarımlı glutamaterjik aktiviteyi bloke eden ilaçların bu eksitotoksik etkiyi azaltarak etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir (Ikonomidou ve Turski 2002).

Şizofrenide glutamat hipotezine göre kompleks davranışların oluşumunda belirgin rol oynayan NMDA reseptörünün işlevi bu rahatsızlıkta bozulmaktadır (Silver ve ark. 2005, Beneyto ve Meador-Woodruff 2008). Bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından orta ve ağır derece Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanımı onaylanmış olup (Koch ve ark. 2005), şizofreniyi de içeren farklı psikiyatrik rahatsızlıklarda da ruhsat dışı olarak kullanılmaktadır (Zdanys ve Tampi 2008). Memantin, bir NMDA reseptör antagonisti olarak terapötik etkisini

seçici olmayan voltaj bağımlı NMDA reseptör etkili kalsiyum kanallarına düşük-orta derece bir afinite ile bağlanarak göstermektedir (Berman ve ark. 2012, Kishi ve Iwata 2013). Memantin ayrıca güçlü bir uyarıcı varlığında NMDA reseptör ekspresyonunu arttırıcı şekilde etki edebilmektedir (Joshi ve ark. 2007). Memantin bu etkilerine dayanılarak şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye eklenmesinin bilişsel bozukluk ve negatif belirtilerin tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (Di Iorio ve ark. 2017, Sani ve ark. 2012).

Öncü vaka serileri (Gama ve ark. 2005, John ve ark. 2014) ve bir gözlemsel çalışma (Krivoy ve ark. 2008) şizofreni tedavisinde memantin tedaviyi güçlendirici etkisinin olabileceğini göstermişlerdir. Şizofrenide memantin güçlendirme tedavisinin etkinlik ve güvenliği ile ilgili yayınlanmış randomize kontrollü çalışmaların (Lieberman ve ark. 2009, de Lucena ve ark. 2009, Lee ve ark. 2012, Gu ve ark. 2012, Reazei ve ark. 2013, Omranifard ve ark. 2015, Omranifard ve ark. 2017, Fakhri ve ark. 2016, Veerman ve ark. 2016, Mazinani ve ark. 2017, Tavakoli-Ardakani ve ark. 2018) sonuçları ise tutarlı değildir (Tablo 1). Bu konuyu incelemek üzere yapılan metaanaliz çalışmalarında (Singh ve Singh 2011, Kishi ve Iwata 2013, Matsuda ve ark. 2013, Kishi ve ark. 2017, Zheng ve ark. 2018, Kishi ve ark. 2018, Siskind ve ark. 2018) sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma ve düşük istatistiki güce bağlı kısıtlamalar olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalar arasından Singh ve Singh (2011) tarafından yapılan çalışmada negatif ve genel psikopatoloji belirtilerinde, Kishi ve Iwata'nın (2013) yapmış olduğu çalışmada bilişsel belirtilerde, Matsuda ve arkadaşlarının (2013) yaptıkları çalışmada negatif ve toplam psikopatoloji belirtilerinde düzelme olduğu, Kishi ve arkadaşları (2017) ile Siskind ve arkadaşlarının (2018) yapmış oldukları çalışmalarda sadece negatif belirtilerde düzelme olduğu ve Zheng ve arkadaşları (2018) ile Kishi ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları çalışmada ise negatif ve bilişsel belirtilerde düzelme olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, daha önce yayınlanan metaanalizlerde yer almayan güncel bir randomize kontrollü çalışma (Tavakoli-Ardakani ve ark. 2018) analizlere dahil edilerek, şizofrenide memantin güçlendirme tedavisinin klinik psikopatoloji belirtileri üzerindeki etkisi yeniden ve güncel olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır; en son eklenen çalışmada (Tavakoli-Ardakani ve ark. 2018) bilişsel işlevler değerlendirilmediğinden güncel metaanalizlerdeki (Zheng ve ark. 2018, Kishi ve ark. 2018) bilişsel işlev analizlerine ek bir katkı sağlamayacağı göz önünde bulundurularak bilişsel işlevler üzerinde ayrıca bir değerlendirme yapılmamıştır.

YÖNTEM

Araştırma Stratejisi ve Dahil Edilme Kriterleri

İki araştırmacı birbirinden bağımsız olarak herhangi bir dil kısıtlılığı olmaksızın Pubmed, PsycINFO ve Cochrane Library veri tabanlarından memantin, şizofreni, güçlendirme

Tablo 1. Şizofreni Hastalarında Antipsikotik Tedavinin Memantin ile Güçlendirildiği Çift Kör, Plasebo Kontrollü, Randomize Çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayıları	Süre (hafta)	Antipsikotik (%)	Sonuç		
De Lucena ve ark. 2009	22	Memantin	11	12	Klozapin (%100)	Memantin>Plasebo KPDÖ toplam, pozitif, negatif, KGIÖ ve MMDT
		Plasebo	11		Klozapin (%100)	
Lieberman ve ark. 2009	138	Memantin	70	8	Olanzapin (%34,8) Risperidon(%33,3) Aripiprazol(%15,9) Ziprasidon (%8,7) Ketiypin (%7,2)	Memantin=Plasebo PANSS toplam, pozitif, negatif, genel, CDÖ ve KGIÖ
		Plasebo	68		Olanzapin (%37,3) Risperidon(%31,3) Aripiprazol(%10,4) Ziprasidon(%11,9) Ketiypin (%9)	
Lee ve ark. 2012	26	Memantin	15	12	Birinci Kuşak Antipsikotikler (%100)	Memantin=Plasebo PANSS toplam, pozitif, negatif, genel, HDÖ, KGIÖ ve MMDT
		Plasebo	11		Birinci Kuşak Antipsikotikler (%100)	
Gu ve ark. 2012	64	Memantin	32	12	Klozapin (%100)	Memantin>Plasebo PANSS toplam, negatif, genel psikopatoloji
		Plasebo	32		Klozapin (%100)	
Rezaei ve ark. 2013	40	Memantin	20	8	Risperidon (%100)	Memantin>Plasebo PANSS toplam, negatif, genel psikopatoloji Memantin=Plasebo PANSS pozitif, HDÖ
		Plasebo	20		Risperidon (%100)	
Omranifard ve ark. 2015	64	Memantin	32	12	Olanzapin (%33,3) Risperidon (%50) Aripiprazol (%3,3) Klozapin (%13,3)	Memantin>Plasebo İGDÖ ve YKÖ
		Plasebo	32		Olanzapin (%23,3) Risperidon(%53,3) Aripiprazol (%6,7) Klozapin (%16,6)	
Fakhri ve ark. 2016	60	Memantin	30	6	Olanzapin (%100)	Memantin>Plasebo PANSS pozitif ve negatif
		Plasebo	30		Olanzapin (%100)	
Veerman ve ark. 2016	52	Memantin	26	26	Klozapin (%100)	Memantin>Plasebo PANSS negatif Memantin=Plasebo PANSS toplam, pozitif, genel psikopatoloji, KGIÖ
		Plasebo	26		Klozapin (%100)	
Omranifard ve ark. 2017	64	Memantin	32	12	Risperidon (%50) Olanzapin (%33,3) Klozapin (%13,3) Aripiprazol (%3,3)	Memantin>Plasebo PANSS pozitif, negatif, toplam, genel psikopatoloji ve CDÖ
		Plasebo	32		Risperidon(%53,3) Olanzapin (23,3) Klozapin (%16,6) Aripiprazol (%6,7)	
Mazinani ve ark. 2017	46	Memantin	23	12	Risperidon (%100)	Memantin>Plasebo PANSS negatif, MMDT Memantin=Plasebo PANSS pozitif, genel psikopatoloji
		Plasebo	23		Risperidon (%100)	
Tavakoli-Ardakani ve ark. 2018	58	Memantin	29	12	Birinci kuşak antipsikotik (%44) İkinci kuşak antipsikotik (%56) Birinci kuşak antipsikotik (%43) İkinci kuşak antipsikotik (%57)	Memantin>Plasebo PANSS negatif ve genel psikopatoloji
		Plasebo	29			

Kısaltmalar: > : Büyük, = : Eşit, KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, KGIÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği, MMDT: Mini Mental Durum Testi, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği, HDÖ: Hamilton Depresyon Ölçeği, İGDÖ: İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği, YKÖ: Yaşam Kalitesi Ölçeği

tedavisi anahtar kelimelerini kullanarak araştırmalarını yapmışlardır. Araştırma sonuçlarına göre en az 2 hafta süreli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü antipsikotik tedaviye güçlendirme amaçlı memantin eklenen şizofreni hastalarından oluşan çalışmalar analize dahil edilmiştir. Çalışmalardaki toplam hasta sayısı 570 olup, 288 hasta memantin grubunda 282 hasta plasebo grubunda yer almaktadır.

Veri Sentezi ve Sonuç Ölçümleri

Birincil sonlanım ölçütü olarak Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Negatif belirtiler alt ölçeği (Kay ve ark. 1987) ile Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) Negatif belirtiler alt ölçeği (Overall ve Gorham 1962), ikincil sonlanım ölçütü olarak PANSS Pozitif, Toplam ve Genel Psikopatoloji belirtileri alt ölçekleri ile BPRS Pozitif ve Toplam belirtiler alt ölçekleri alınmıştır.

Metaanaliz Yöntemi

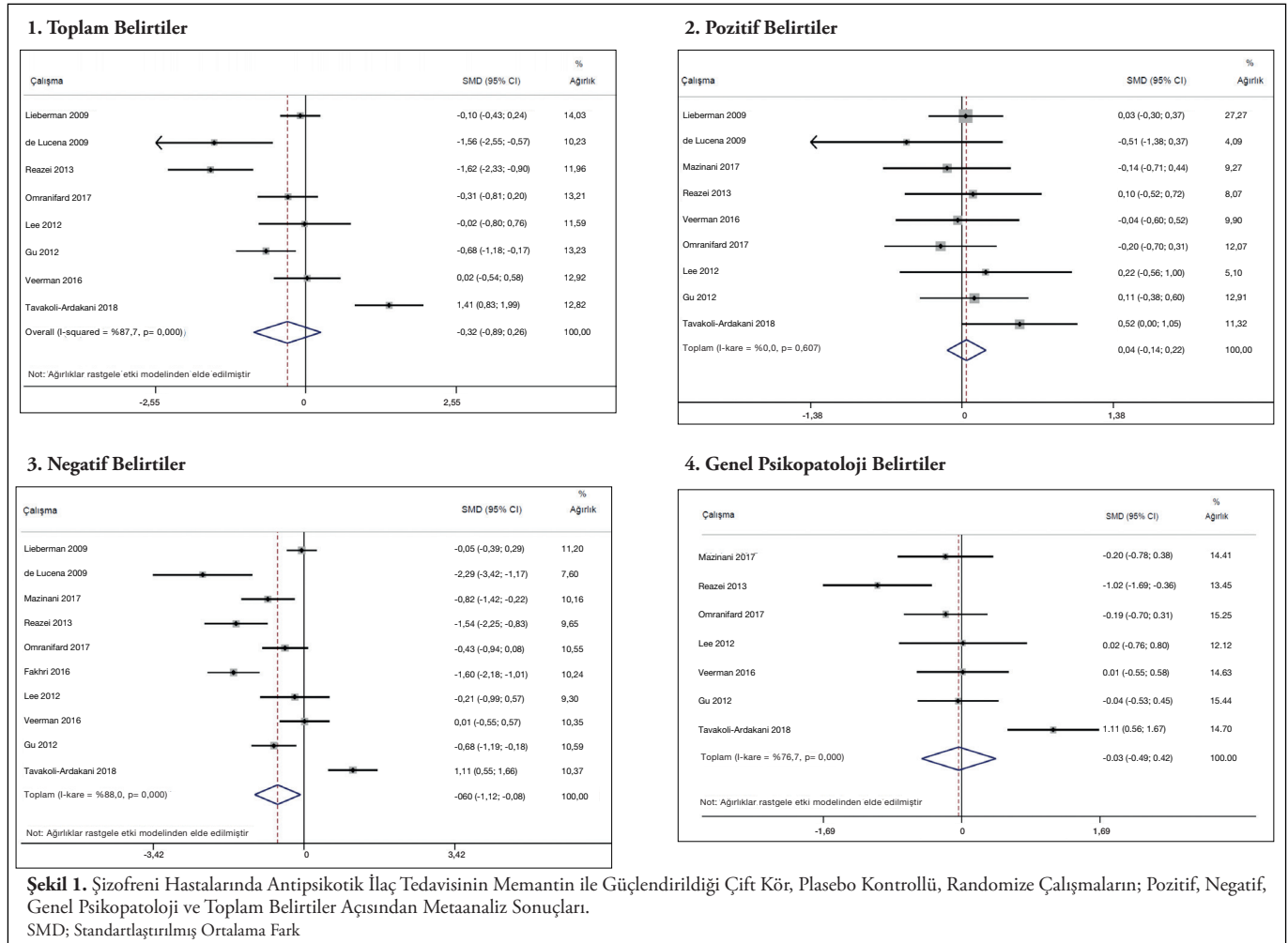
Metaanalizde Windows StataCorp 14.1 programı kullanılmıştır. Çalışmalarda farklı ölçüm ölçekleri kullanıldığından sürekli sonuçlar için Standardize Ortalama Fark (SMD) hesaplanmıştır. Ortalama farkı belirlemek için tedavi öncesi ve tedavi

sonrası puanlar arasındaki fark kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası puanların havuz tahmininde her bir çalışma için farklılık ölçümü olarak Standard Sapma (SD) kullanılmıştır. Şayet çalışma çapraz desenli ise, ilk değerlendirme meta analiz için göz önünde bulundurulmuştur.

Çalışmaların heterojenitesine bağlı olarak metaanaliz için bir sabit etki modeli veya rastgele (random) etki modeli kullanılmıştır. Çalışmaların heterojenitesini saptamak için ki kare heterojenite testi ve I^2 istatistiği kullanılmıştır. Eğer I^2 %50'nin üzerindeyse anlamlı heterojenitenin var olduğu şeklinde yorum yapılmıştır. Etki büyüklüğü tahmini değerinin, etki büyüklüğü tahmini değerinin standart hatasına bölünmesiyle sonuçların tüm etkinlik tahmini değerleri hesaplanmıştır. Yayın tarafsızlığı Funnel plot ve Egger testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Z değerlerinin iki kuyruklu istatistiki anlamlılığı mevcuttur. 0,05 altındaki p değerleri istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Literatür değerlendirmesi neticesinde elde edilen 202 çalışmanın başlıkları ve özetleri incelemeye alınmıştır. Araştırmalar



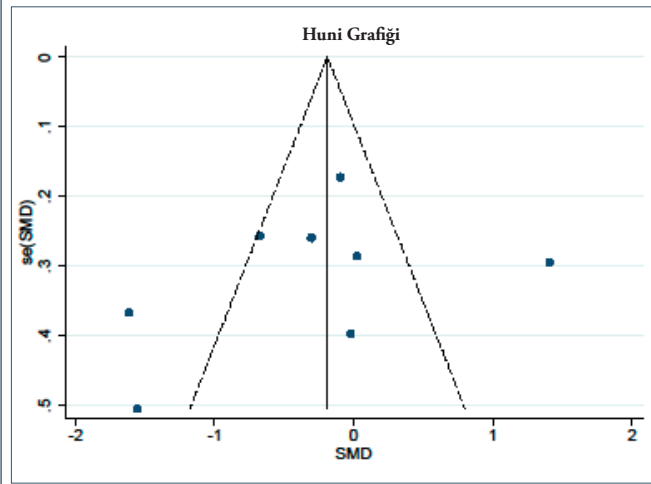
arasından çalışmanın amacına uygun olan 38 çalışma belirlenmiştir. Yinelenen 26 çalışma saptanmış ve silinmiştir. Potansiyel çalışmaların tam metinleri elde edildikten sonra dahil edilme ölçütlerine uygun olan 11 makale seçilmiştir. Bu makalelerden ikisi aynı yazarın aynı çalışma üzerinden iki yıl ara ile farklı parametreleri değerlendirdiği bir çalışma niteliğindedir (Omranifard ve ark. 2015, 2017). On bir çalışmanın üçünde (Lucena ve ark. 2009, Gu ve ark. 2012, Veerman ve ark. 2016) hastalar antipsikotik olarak sadece klozapin tedavisi kullanmakta iken, ikisinde sadece risperidon (Rezaei ve ark. 2013, Mazinani ve ark. 2017), birinde farklı türden birinci kuşak antipsikotikler (Lee ve ark. 2012), birinde sadece olanzapin tedavisi (Fakhri ve ark. 2016), ikisinde değişik türden ikinci kuşak antipsikotikler (Omranifard ve ark. 2015, 2017) kullanılmaktadır. Bir diğer çalışmada ise birinci kuşak ve klozapin dışı ikinci kuşak antipsikotiklerin yarı yarıya bir oranda kullanılmakta olduğu (Tavakoli-Ardakani ve ark. 2018) bir şizofreni hasta örneklemini söz konusudur. Tüm çalışmalarda

memantinin günlük dozu 20 mg/gün'dür. Çalışmalardan bir tanesinin sponsorluğu bir ilaç şirketi tarafından üstlenilmiştir (Lieberman ve ark. 2009).

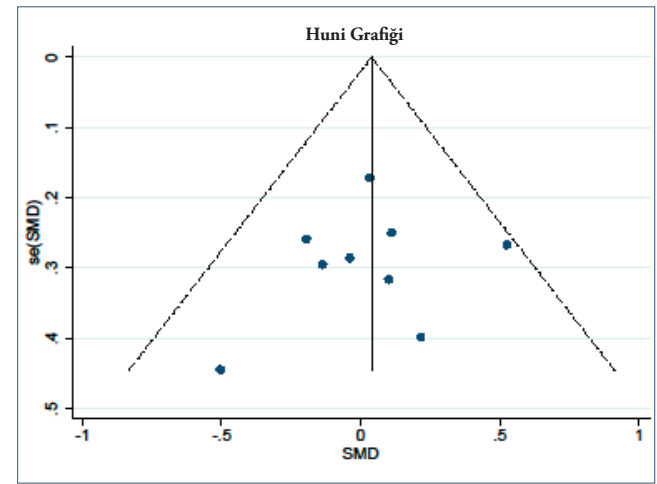
Metaanaliz Sonuçları

Anlamli heterojenite gözleendiği için, toplam, negatif, pozitif ve genel psikopatoloji puanları için rastgele etkiler meta analiz modeli kullanılmıştır. Ayrıca negatif puanlar için sabitlenmiş etki modeli kullanılmıştır. Memantin etkisi negatif belirtiler puanı açısından plasebo etkisine üstün bulunmuştur (SMD=0,596; 95% CI=0,075-1,118; p=0,025). Genel psikopatoloji, pozitif ve toplam puanlar açısından ise memantin anlamlı etkisi saptanmamıştır. Etki büyüklükleri (SMD) sırasıyla 0,034; -0,041 ve 0,315'tir. Ayrıntılı sonuçlar Şekil 1'de gösterilmiştir. Funnel plot (Şekil 2) ve Egger test sonuçlarına (p değeri pozitif, negatif, genel psikopatoloji ve toplam puanlar açısından sırasıyla 0,643; 0,162; 0,635; 0,485) göre çalışmalar arasında yayın taraflılığı gözlenmemiştir.

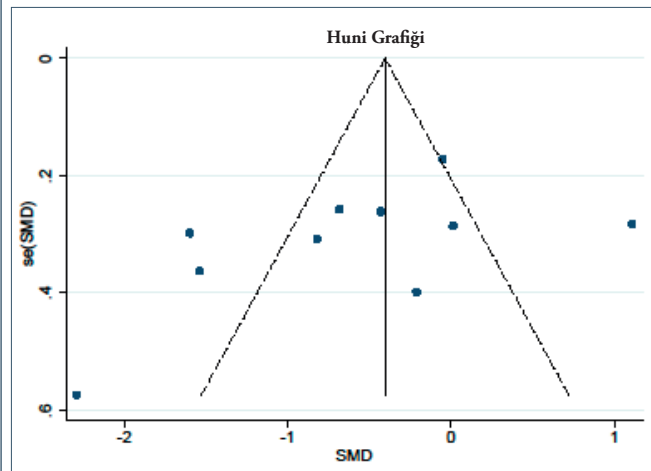
1. Toplam Belirtiler



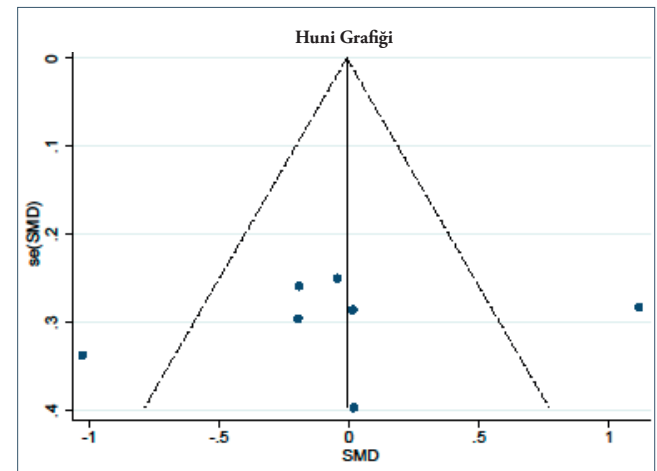
2. Pozitif Belirtiler



3. Negatif Belirtiler



4. Genel Psikopatoloji Belirtileri



Şekil 2. Şizofreni Hastalarında Antipsikotik Tedavinin Memantin ile Güçlendirildiği Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Çalışmaların Pozitif, Negatif, Genel Psikopatoloji ve Toplam Belirtiler Açısından Funnel Plot Test Sonuçları. SMD; Standartlaştırılmış Ortalama Fark

TARTIŞMA

Bu çalışma antipsikotik ilaç tedavisi kullanmakta olan şizofreni hastalarında memantin güçlendirme tedavisinin psikopatoloji üzerindeki etkisinin değerlendirildiği, güncellenmiş bir sistematik gözden geçirme ve meta analiz çalışmasıdır. Konu ile ilgili en son yayınlanan çalışmalar arasında yer alan Kishi ve arkadaşları (2017) ile Zheng ve arkadaşlarının (2018) meta-analizleri 8'er çalışma içerirken, bu metaanaliz çalışması toplam 11 çalışma içermektedir. Kishi ve arkadaşlarının (2017) metaanalizinde Zheng ve arkadaşlarının (2018) çalışmasından farklı olarak Fakhri ve arkadaşlarının (2016) çalışması yer alırken, Zheng ve arkadaşlarının (2018) metaanalizinde Kishi ve arkadaşlarının (2017) çalışmasından farklı olarak Gu ve arkadaşlarının (2012) çalışması yer almaktadır. Ayrıca Kishi ve arkadaşlarının (2018) en son yayınlanan şizofreni hastalarında demans tedavisinde kullanılan ilaçların psikopatoloji ve bilişsel yetersizlik üzerine etkisinin değerlendirildiği sistematik gözden geçirme ve metaanalizinde, bir önceki metaanalizinden (Kishi ve ark. 2017) farklı olarak memantin yanı sıra donepezil, galantamin ve rivastigminin güçlendirme tedavisindeki etkilerini değerlendirilmiştir. Kishi ve arkadaşları (2018), ek olarak Omraniford (2017) çalışmasının psikopatoloji veri sonuçlarını da ekleyerek memantin güçlendirme tedavisinin etkinlik analizini güncellemiştir. Klozapin tedavisine dirençli şizofreni hastalarında tedavi güçlendirme stratejilerinin sistematik gözden geçirme ve metaanalizinin yapıldığı başka güncel bir çalışmada (Siskind ve ark. 2018) ise memantin güçlendirme tedavisinin değerlendirildiği sadece 3 çalışma yer almaktadır. Yukarıda bahsedilen tüm yakın zamanlı metaanalizlerin (Zheng ve ark. 2018, Kishi ve ark. 2017, Kishi ve ark. 2018, Siskind ve ark. 2018) kapsadığı memantin güçlendirme tedavilerine ek olarak, bu çalışma en son yapılan şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastalarında memantin güçlendirme tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmayı (Tavakoli-Ardakani ve ark. 2018) da analize katarak konu ile ilgili yayınlanmış en geniş ve güncel kapsamlı metaanalizi oluşturmaktadır. Büyük örneklemler metaanalizler anlamlı sonuçların saptanmasında çalışma gücünü artırırken, tip 1 hataların görülme oranını azaltır (Leloir ve ark. 1997).

Bu metaanalize en güncel çalışma olarak eklenen Tavakoli-Ardakani ve arkadaşlarının çalışması (2018) bilişsel işlevlerin değerlendirilmesini kapsamamaktadır. Bu nedenle memantin bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin tekrar incelenmesinin daha önce yapılan metaanaliz sonuçlarına bir yenilik katmayacağı düşünülmüştür. Kishi ve arkadaşları (2017) ile Zheng ve arkadaşları (2017) yaptıkları metaanalizlerde memantin güçlendirme tedavisinin bilişsel belirtiler üzerinde olumlu etkisini göstermiş olmakla birlikte, bilişsel değerlendirme amacıyla bu analizlerde kullanılmış olan Mini Mental Durum Değerlendirmesinin (MMSE) şizofrenide bilişsel yıkımı değerlendirmede uygun bir yöntem olmadığı belirtilmektedir (Andrade 2017).

Bu çalışmada gösterilen memantin güçlendirme tedavisinin şizofreni hastalarında negatif belirtiler üzerindeki olumlu

etkisi, daha önce yayınlanan güncel metaanaliz sonuçları (Zheng 2018, Kishi 2017, Kishi 2018, Siskind 2018) ile uyumludur. Memantin negatif belirtiler üzerindeki etkisi, bir NMDA reseptör alt grubunun aktivasyonunu azaltması (Tsai ve Coyle 2002), belirli beyin bölgelerinde glutamaterjik tonusu düzeltilmesi (de Lucena ve ark. 2009), nöron koruyucu etkinliği artırması (Lipton 2004, Koch ve ark. 2005) ve D2 reseptör agonisti olarak (Seeman ve ark. 2008) negatif belirtilerle bağlantılı olduğu düşünülen prefrontal korteks ve mezo-kortikal yollardaki hipodopaminerjik durumu düzeltilmesi (Juckel 2016, Kambeitz ve ark. 2014) ile ilgili olabilir.

Bu çalışmanın daha önce yayınlanmış olan metaanalizlere göre bir diğer güçlü yönü de potansiyel yayın taraflılığını değerlendirmek amacıyla önerilen funnel plot testinin yapılabilmesi için gerekli olan 10 ve üstü çalışma sayısı ölçütünü karşılamasıdır. Yapılan funnel plot test sonucuna göre de yayın taraflılığı saptanmamıştır.

Çalışma kısıtlılıklarına bakıldığında ise, her ne kadar bu çalışma daha önce yayınlanan memantin güçlendirme tedavisi ile ilgili metaanalizlerden içerdiği çalışma ve dolayısıyla hasta sayısı bakımından daha büyük olsa da örneklem büyüklüğü halen yetersiz görülebilir. Bu nedenle küçük örneklemler çalışmalarının daha büyük tedavi etkinliği gösterme eğiliminde olması olarak tanımlanabilecek 'küçük çalışma etkisi' (Moreno ve ark. 2009) dışlanamaz. Ayrıca metaanalizdeki dahil edilen çalışmaların sürelerinin genellikle 8-12 hafta arasında olması, memantin güçlendirme tedavisinin şizofreni belirtileri üzerinde uzun dönemli etkilerinin saptanmasına olanak vermemiştir.

SONUÇ

Bu sistematik gözden geçirme ve metaanaliz çalışması şizofrenide antipsikotik tedaviye eklenen memantin güçlendirme tedavisinin özellikle negatif belirtiler üzerinde olumlu etki sağladığına işaret etmektedir. Şizofrenide memantin güçlendirme tedavisi ile ilgili daha uzun süreli ve büyük örneklemler çalışmalara halen gereksinim söz konusudur.

KAYNAKLAR

- Andreasen NC (2000) Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Rev* 31: 106-12.
- Andrade C (2017) Memantine as an Augmentation Treatment for Schizophrenia: Limitations of Meta-analysis for evidence-based evaluation of research. *J Clin Psychiatry* 78: e1307-e9.
- Andreasen NC (1982) Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 39:784-8.
- Beneyto M, Meador-Woodruff JH (2008) Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 33: 2175-86.
- Berman K, Brodaty H, Withall A ve ark. (2012) Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry: Off J Am Assoc Geriatr Psychiatr* 20: 104-22.
- Bosia M, Pignoni A, Cavallaro R (2015) Genomics and epigenomics in novel schizophrenia drug discovery: Translating animal models to clinical research and back. *Expert Opin Drug Discov* 10: 125-39.

- Coyle JT (2012) NMDA receptor and schizophrenia: A brief history. *Schizophr Bull* 38: 920-6.
- de Lucena D, Fernandes BS, Berk M ve ark. (2009) Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 70: 1416-23.
- Di Iorio G, Baroni G, Lorusso M ve ark. (2017) Efficacy of memantine in schizophrenic patients: a systematic review. *J Amino Acids* 2017: 7021071.
- Fakhri A, Pakseresht S, Haghdoost MR ve ark. (2016) Memantine enhances the effect of olanzapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Med Iran* 54: 696-703.
- Farber NB (2003) The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 119-30.
- Gama CS, Antunes P, Moser C ve ark. (2005) Memantine as an adjunctive therapy for schizophrenia negative symptoms. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 27: 257-8.
- Gu J, Wu Y, Tang L (2012) A controlled study of clozapine plus memantine in schizophrenia negative symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry* 22: 261-3.
- Ikonomidou C, Turksi L (2002) Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol* 1: 383-6.
- John JP, Lukose A, Manjunath S (2014) Off-label use of memantine as adjunctive treatment in schizophrenia: A retrospective case series study. *Pharmacopsychiatry* 47: 202-9.
- Joshi I, Yang Y-M, Wang L-Y (2007) Cellular/molecular coincident activation of metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors (NMDARs) downregulates perisynaptic/extrasynaptic NMDARs and enhances high-fidelity neurotransmission at the developing calyx of the held synapse. *Journal of Neuroscience* 27: 9989-99.
- Juckel G (2016) Inhibition of the reward system by antipsychotic treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 18: 109-14.
- Kambeitz J, Abi-Dargham A, Kapur S ve ark. (2014) Alterations in cortical and extrastriatal subcortical dopamine function in schizophrenia: systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Br J Psychiatry* 204: 420-9.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-75.
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE ve ark. (2001) A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58: 165-71.
- Kishi T, Iwata N (2013) NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 47: 1143-9.
- Kishi T, Matsuda Y, Iwata N (2017) Memantine add-on to antipsychotic treatment for residual negative and cognitive symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychopharmacology* 234: 2113-25.
- Kishi T, Ikuta T, Oya K ve ark. (2018) Anti-dementia drugs for psychopathology and cognitive impairment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 21: 748-57.
- Koch HJ, Uyanik G, Fischer-Barnico D (2005) Memantine: a therapeutic approach in treating Alzheimer's and vascular dementia. *Current drug targets CNS and neurological disorders* 4: 499-506.
- Krivoy A, Weizman A, Laor L ve ark. (2008) Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: a preliminary study. *European Neuropsychopharmacology* 18: 117-21.
- Lee JG, Lee SW, Lee BJ ve ark. (2012) Adjunctive memantine therapy for cognitive impairment in chronic schizophrenia: a placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Investigation* 9: 166-73.
- Leloirier J, Gregoire G, Benhaddad A ve ark. (1997) Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *New England Journal of Medicine* 337: 536-42.
- Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J ve ark. (2009) A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 34: 1322-9.
- Lipton SA (2004) Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *Journal of Alzheimers Disease* 6: S61-S74.
- Matsuda Y, Kishi T, Iwata N (2013) Efficacy and safety of NMDA receptor antagonists augmentation therapy for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research* 47: 2018-20.
- Mazinani R, Nejati S, Khodaei M (2017) Effects of memantine added to risperidone on the symptoms of schizophrenia: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry Res* 247: 291-5.
- Millan MJ (2005) N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology (Berl)* 179: 30-53.
- Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF ve ark. (2012) Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 17: 1206-27.
- Moreno SG, Sutton AJ, Ades AE ve ark. (2009) Assessment of regression-based methods to adjust for publication bias through a comprehensive simulation study. *BMC Med Res Methodol* 9:2
- Mueser KT, McGurk SR (2004) Schizophrenia. *Lancet* 363: 2063-72.
- Sadock B (2007) Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 8 th ed. (Çev.: H Aydın, A Bozkurt) Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2007 s. 1408-14012.
- OmraniFord V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M ve ark. (2015) The effect of add-on memantine on global function and quality of life in schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Adv Biomed Res* 4: 211
- OmraniFord V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M ve ark. (2017) The effect of add-on memantine on positive, negative and depressive symptoms of schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Actas Esp Psiquiatr* 45: 108-15.
- Overall JE, Gorham D (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10: 779-812.
- Rezaei F, Mohammad-Karimi M, Seddighi S ve ark. (2013) Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33: 336-42.
- Sani G, Serra G, Kortalidis GD ve ark. (2012) The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: a review of current preclinical and clinical evidence. *CNS drugs* 26: 663-90.
- Seeman P, Caruso C, Lasaga M (2008) Memantine agonist action at dopamine D2 high receptors. *Synapse* 62: 149-53.
- Silver H, Goodman C, Isakov V ve ark. (2005) A double-blind, cross-over comparison of the effects of amantadine or placebo on visuomotor and cognitive function in medicated schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol* 20: 319-26.
- Singh SP, Singh V (2011) Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 25: 859-85.
- Siskind DJ, Lee M, Ravindran A ve ark. (2018) Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 52: 751-67.
- Stahl SM, Grady MM (2004) A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 11: 313-27.
- Tavakoli-Ardakani M, Abbaspour H, Nasab AF ve ark. (2018) Study of the effect of memantine on negative sign in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 17: 122-9.
- Tsai G, Coyle JT (2002) Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol* 42: 165-79.
- Veerman SR, Schulte PF, Smith JD ve ark. (2016) Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med* 46: 1909-21.
- Zdanys K, Tampi RR (2008) A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1362-74.
- Zheng W, Li X-H, Yang X-H ve ark. (2018) Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med* 48: 72-81.