

Мемантин: прокогнитивный и антинегативный эффекты при психических заболеваниях (обзор литературы)

Романов Д.В.^{1,2}, Юзбашян П.Г.¹

¹Кафедра психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 115230, Москва, Каширское шоссе, 34

Акатинол мемантин, согласно инструкции, одобренной в Российской Федерации, показан для лечения всех видов деменции независимо от степени тяжести. Кроме того, накапливаются данные об использовании мемантина при широком круге психических расстройств, включая шизофрению, биполярное аффективное расстройство, рекуррентную депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство и др.

Настоящий обзор посвящен анализу современных данных об адьювантной терапии мемантином при перечисленных психических нарушениях. Обсуждаются прокогнитивный и антинегативный эффекты мемантина при шизофрении на основе данных метаанализов и двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

Ключевые слова: мемантин; глутамат; NMDA-рецептор; психические расстройства; шизофрения; депрессия; биполярное расстройство; обсессивное расстройство; прокогнитивный эффект; антинегативный эффект.

Контакты: Дмитрий Владимирович Романов; dm.v.romanov@mail.ru

Для ссылки: Романов ДВ, Юзбашян ПГ. Мемантин: прокогнитивный и антинегативный эффекты при психических заболеваниях (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-117-122

Memantine: procognitive and antinegative effects in mental illness (a literature review)

Romanov D.V.^{1,2}, Yuzbashyan P.G.¹

¹Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosofsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department for Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, Mental Health Research Center, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115230, Russia

According to the instruction approved in the Russian Federation, Akatinol Memantine is indicated for the treatment of all types of dementia regardless of its severity. In addition, data are being accumulated on the use of memantine in a wide range of mental disorders, including schizophrenia, bipolar affective disorder, recurrent depression, obsessive-compulsive disorder, etc.

This review is devoted to the analysis of an update on adjuvant therapy with memantine for the above mental disorders. It discusses the procognitive and antinegative effects of the drug in schizophrenia on the basis of the data of meta-analyses and double-blind, placebo-controlled studies.

Keywords: memantine; glutamate; NMDA receptor; mental disorders; schizophrenia; depression; bipolar disorder; obsessive disorder; procognitive effect; antinegative effect.

Contact: Dmitry Vladimirovich Romanov; dm.v.romanov@mail.ru

For reference: Romanov DV, Yuzbashyan PG. Memantine: procognitive and antinegative effects in mental illness (a literature review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-117-122

Неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA-рецепторов) — мемантин, который изначально разрабатывался как противопаркинсонический препарат, широко используется для лечения деменции. Согласно инструкции, одобренной в Российской Федерации, Акатинол мемантин (10 мг) показан для лечения всех видов деменции независимо от степени тяжести. Однако как Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Evaluation Agency, EMEA), так и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) мемантин рекомендован прежде всего для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера (БА) [1].

В рекомендациях по терапии средней/тяжелой деменции при БА [2] указывается также на возможность применения мемантина в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы [3] либо у пациентов со средней тяжестью БА в качестве замены ингибиторов ацетилхолинэстеразы при непереносимости или противопоказаниях к их приему [4].

Основанием для таких показаний являются результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), обобщенных в метаанализах и Кокрейновских обзорах [5, 6]. Исходя из этих данных, доказанными считаются такие эффекты мемантина при БА, как улучшение когнитивных функций, способности продолжать нормальную повседневную деятельность, а также уменьше-

ние выраженности поведенческих проблем и нарушений настроения. Установлено, что в целом препарат хорошо переносится пациентами с БА умеренной и тяжелой степени тяжести, хотя в некоторых случаях может вызывать головокружение. В свою очередь, при умеренной и средней степени тяжести сосудистой деменции показано, что при использовании мемантина по сравнению с плацебо, вероятно, также имеется некоторая польза — уменьшение нарушений мышления, поведения и настроения, хотя уровни доказательности при этом средние или низкие.

Перечисленные эффекты объясняются рецептурным профилем и особым (мультимодальным) механизмом действия препарата. Прежде всего, мемантин является слабым (низкопотентным) неконкурентным антагонистом (негативным аллостерическим модулятором) NMDA-рецепторов с быстрой кинетикой блокады и освобождения (диссоциации) рецептора [7]. Мемантин связывается рядом с магниевым сайтом NMDA-рецептора [8], т. е. с сайтом, на котором ионы магния в норме обеспечивают «физиологический покой» NMDA-рецептора, предотвращая его гиперактивацию. Умеренная блокирующая активность мемантина снижает избыточный глутамат-индуцированный «синаптический шум», характерный для БА, что, в свою очередь, уменьшает эксайтоксические эффекты глутамата, замедляя процесс гибели нейронов, вызванной отложением β -амилоида [9].

Однако мемантин воздействует не только на NMDA-рецепторы. В качестве его новой терапевтической мишени, обуславливающей прокогнитивный эффект при БА, рассматривается Kir6.2 (субъединица АТФ-чувствительного калиевого канала, отвечающего за синаптическую пластичность), на которую препарат, по некоторым данным, оказывает модулирующее влияние [10].

Мемантин также является слабым антагонистом серотониновых 5-HT₃ рецепторов [11], что может не только дополнять его прокогнитивные и антидементные свойства, но и объяснять антидепрессивный, анксиолитический и противорвотный эффекты. Мемантин — агонист дофаминовых D₂-рецепторов, что усиливает его прокогнитивное действие, однако также определяет и слабое влияние на моторные функции и, кроме того, повышает риск развития психотической симптоматики [12]. Наконец, мемантин блокирует r₇-никотиновые холинорецепторы, что может вносить вклад в его активность, однако при этом снижается прокогнитивный эффект у пациентов с БА, особенно на ранних стадиях заболевания, когда степень холинэргической дисфункции и когнитивных нарушений хорошо коррелируют [13].

Попытки применения мемантина не только для легкой формы БА и деменций другой этиологии, но и по показаниям, выходящим за рамки деменции, предпринимаются уже давно, учитывая мультимодальность его действия и данные о глутаматергической дисфункции, наблюдающейся при широком круге неврологических и психических расстройств. Так, доказательства дисрегуляции глутаматергической системы получены при шизофрении [14, 15], аффективных заболеваниях [16], включая биполярное расстройство [17, 18] и рекуррентную депрессию [19–21], обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) [22] и др. Потенциальная польза применения при психических расстройствах блокаторов глутаминовых рецепторов, включая мемантин, активно обсуждается в литературе.

Широкому спектру эффектов мемантина посвящен ряд русскоязычных обзоров [23–25], в том числе при психических расстройствах [26]. Представляют интерес, прежде всего, данные о прокогнитивной и антинегативной активности препарата при шизофрении, а также имеющиеся в настоящее время сведения метаанализов и РКИ последних лет о его применении при аффективной патологии и ОКР. Результаты РКИ, в которых изучались эффективность и безопасность мемантина в качестве вспомогательного средства при указанных выше психических расстройствах, в значительной степени противоречивы и включают как положительный [27–34], так и отрицательный [35–40] опыт. Обратимся к метаанализам, обобщающим результаты таких исследований.

Еще десятилетие назад в метаанализах РКИ [41] указывалось, что не рекомендуется рутинное применение мемантина не по прямому показанию при различных психических расстройствах, включая шизофрению, рекуррентную депрессию, биполярное расстройство, ОКР, патологию развития и нарушения пищевого поведения, а также токсикомании, поскольку имевшиеся на тот период данные, хотя и выглядели многообещающими, однако считались ограниченными.

Приходится констатировать, что в изучении эффектов мемантина при *аффективных заболеваниях* и *ОКР* достигнут незначительный прогресс. При *биполярном расстройстве* и *рекуррентной депрессии* мемантин, согласно данным метаанализов [42–44], не имеет преимуществ перед плацебо в отношении доли респондеров (относительный риск, ОР 0,92; 95% доверительный интервал, ДИ 0,70–1,20; I²=72%), частоты достижения ремиссии, выраженности депрессивных симптомов, причин преждевременной отмены терапии (ОР 0,84; 95% ДИ 0,60–1,18; I²=0%). Однако уровень доказательности и качества соответствующих РКИ авторами метаанализов трактуется как невысокий и указывается на необходимость проведения более длительных испытаний.

В настоящее время не опубликовано метаанализов, посвященных применению мемантина при ОКР. Как указывается в обзорах Z. Marinova и соавт. [45] и S. Karthik и соавт. [46], хотя в немногочисленных РКИ [47, 48] обнаружен отчетливый эффект в виде редукции суммарного балла по обсессивно-компульсивной шкале Йеля–Брауна (Yale-Brown obsessive-compulsive scale, Y-BOCS) при добавлении мемантина к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, в каждом из этих РКИ имеются методологические погрешности, не позволяющие сформулировать однозначные рекомендации по адекватной терапии мемантином при ОКР.

Более оптимистичные выводы сделаны авторами метаанализов исследований, в которых изучались эффективность и переносимость мемантина как вспомогательного средства при *шизофрении*. Так, установлено, что при шизофрении мемантин превосходит плацебо, согласно общей оценке по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE): стандартизованная разность средних (standardised mean difference, SMD) равна -0,77 (ДИ -1,27; -0,28; p=0,002) [49] либо взвешенная разность средних (weighted mean difference, WMD) — 3,09 (95% ДИ 1,77–4,42; p<0,00001; I²=22%) [50]. Кроме того, адекватная терапия мемантином также оказалась значимо эффективнее плацебо по воздействию на негативные симптомы шизофрении (SMD -0,96; p=0,006; I²=88%); в метаре-

рессионном анализе показана зависимость этого эффекта от возраста пациентов ($p=0,0206$) [51].

Мемантин в комбинации с антипсихотиками превосходит плацебо по влиянию на негативные симптомы, измеренные с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и краткой психиатрической оценочной шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) [SMD -0,63; 95% ДИ от -1,10 до -0,16; $p=0,009$; $I^2=77\%$], однако не отличается от плацебо по воздействию на позитивные симптомы и общую психопатологию (SMD от -0,46 до -0,08; 95% ДИ -0,93–0,22; $p=0,06$ –0,60; $I^2=0$ –74%) либо на оценку по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI-S) [WMD 0,04; 95% ДИ -0,24–0,32; $p=0,78$] [52]. Необходимо отметить, что влияние мемантина на негативные симптомы шизофрении установлено не во всех метаанализах [53]. Однако даже при отрицательных результатах для всей группы антипсихотиков, с которыми комбинировали препарат, эффект сохранялся, например при сочетании с клозапином (SMD -3,09; $p=76 \cdot 10^{-6}$).

В недавно опубликованном метаанализе W. Zheng и соавт. [54] эффективность и переносимость мемантина как препарата адъювантной терапии проанализирована сразу в отношении трех основных психических заболеваний – шизофрении, биполярного аффективного и рекуррентного депрессивного расстройств. Авторами обобщены данные 15 РКИ ($n=988$) мемантина в дозах 5–20 мг/сут при шизофрении (9 исследований, $n=512$), биполярном расстройстве (3 исследования, $n=319$) и рекуррентной депрессии (3 исследования, $n=157$). При шизофрении мемантин превосшел терапию сравнения по суммарному баллу использованных шкал (SMD -0,56; 95% ДИ от -1,01 до -0,11; $I^2=76\%$; $p=0,01$) и по влиянию на негативные симптомы (SMD -0,71; 95% ДИ от -1,09 до -0,33; $I^2=74\%$; $p=0,0003$). Однако в отношении позитивных симптомов и показателей общей психопатологии при шизофрении, а также депрессивных и маниакальных симптомов при биполярном расстройстве или депрессивных симптомов при рекуррентном депрессивном расстройстве значимых различий не обнаружено. При шизофрении мемантин превосшел терапию сравнения также в плане улучшения когнитивных функций, оцененных с помощью шкалы MMSE (SMD 1,07; 95% ДИ 0,53–1,61; $p<0,0001$; $I^2=29\%$), тогда как при рекуррентной депрессии такой эффект не зафиксирован. При этом не выявлено различий между группами по частоте нежелательных лекарственных реакций и отмены препарата по любой причине ни при одном из изученных психических расстройств. Авторы пришли к выводу, что мемантин как средство адъювантной терапии, по-видимому, обладает значительной эффективностью в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении. В свою очередь, его эффективность и безопасность при биполярном расстройстве или рекуррентной депрессии требуют дальнейшего изучения. Также авторы указывают, что шкала MMSE не является специфичной для оценки нейрокогнитивных функций, поэтому полученные с ее помощью данные об эффекте мемантина в отношении когнитивных симптомов шизофрении необходимо интерпретировать с осторожностью.

Более того, в одном из метаанализов продемонстрировано, что при применении у больных шизофренией для оценки изменения когнитивных функций в процессе тера-

пии мемантином наряду с MMSE показателя композитного когнитивного теста не выявлено различий между терапией мемантином + антипсихотик и плацебо + антипсихотик, которые наблюдались при использовании MMSE [55]. Хотя авторы и оговариваются, что количество исследований с применением MMSE и соответствующих больных явно недостаточно для однозначных выводов.

Таким образом, если в отношении негативных симптомов при шизофрении подтверждения получены с помощью ряда шкал (PANSS, BPRS), валидированных при шизофрении и приспособленных для измерения негативных симптомов, то в отношении когнитивных нарушений – лишь с помощью шкалы MMSE, предназначенной для оценки когнитивных расстройств в первую очередь при деменциях.

В РКИ последних лет изучалась адъювантная терапия мемантином когнитивных расстройств при шизофрении, измеряемых с помощью специфичных для этого заболевания инструментов – шкалы краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) либо батарей когнитивных тестов (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB и Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB). Так, в 8-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании F. Hassanpour и соавт. [56], включавшем 40 больных хронической шизофренией, мемантин назначали в дозе 20 мг/сут. Эффективность лечения оценивалась с помощью шкал PANSS и BACS, а безопасность – с применением шкалы оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) и шкалы оценки акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS). Согласно результатам исследования, суммарный балл и значения отдельных подшкал (общая психопатология, негативные симптомы) по сравнению с исходными данными статистически значимо снижались в обеих группах, за исключением подшкалы PANSS для позитивных симптомов, показатель которой незначимо повышался в группе мемантина. При этом редукция позитивных симптомов, показателя по подшкале общей психопатологии и суммарного балла PANSS к концу лечения оказалась статистически значимо более выраженной в группе мемантина ($p<0,05$) по сравнению с плацебо.

За период терапии в обеих группах отмечалось улучшение таких параметров BACS, как рабочая память, речевая беглость (категориальное обобщение, буквенная беглость), кодирование символов, в то же время при оценке слухоречевой (вербальной) памяти обнаружены разнонаправленные изменения: она значимо улучшалась в группе мемантина и незначимо снижалась в контрольной группе. При этом в группе мемантина к концу исследования по сравнению с плацебо отмечалось статистически значимое улучшение рабочей памяти и суммарного показателя речевой беглости за счет буквенной беглости ($p<0,05$). При оценке безопасности значимых межгрупповых различий по AIMS и BARS в отношении побочных эффектов не зафиксировано. Авторы пришли к выводу, что добавление мемантина к антипсихотикам при хронической шизофрении не только не влияет на безопасность терапии, но и улучшает такие когнитивные параметры, как вербальная память, способность к обучению, речевая (буквенная) беглость и рабочая память.

Сопоставимые данные получены в другом исследова-

нии [57] с длительностью открытой терапии 12 мес, ставшем продолжением 12-недельного РКИ [58], которое включало больных с резистентной шизофренией, получавших клозапин. Оценка когнитивных функций в этом исследовании осуществлялась с помощью кембриджской автоматизированной нейропсихологической батареи тестов (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB) и дополнялась PANSS. В исходном РКИ мемантин по сравнению с плацебо значимо повышал композитный индекс памяти (величина эффекта 0,30), включая вербальную память узнавания (величина эффекта 0,48), а также улучшал запоминание парных ассоциаций (величина эффекта 0,34) по CANTAB, кроме того, он влиял на негативные симптомы по PANSS (величина эффекта 0,29). При этом мемантин не оказывал действия на исполнительские функции (величина эффекта 0,12). В открытом продлении этого исследования 24 из 31 пациента, завершившего РКИ, продолжали прием мемантина в комбинации с клозапином в течение 1 года. Достигнутый на первом этапе исследования позитивный эффект в отношении памяти остался стабильным, а исполнительские функции не улучшились и через 1 год терапии. При этом уже через 26 нед комбинированной терапии мемантином и клозапином были отмечены значимое улучшение негативных ($r=0,53$) и позитивных ($r=0,50$) симптомов, по PANSS, а также снижение суммарного балла этой шкалы ($r=0,54$).

В свою очередь МССВ, считающаяся золотым стандартом оценки когнитивных функций в клинических исследованиях шизофрении и принятая FDA в качестве конечной точки для клинических испытаний, использована лишь в одном РКИ [59]. В этом исследовании проводилось сопоставление больных с хроническими психозами (39 с шизофренией и 2 с шизоаффективным расстройством депрессивного типа) со здоровым контролем ($n=41$). При этом особенностью дизайна исследования была сравнительная

оценка влияния однократного приема мемантина на когнитивные функции, что ограничивает интерпретацию полученных результатов. Установлено, что у здоровых добровольцев мемантин в дозе 20 мг негативно влиял на когнитивные функции, измеренные с помощью МССВ, тогда как у больных такого эффекта не обнаружено. При хронических психозах мемантин повышал преимпульсное ингибирование (prepulse inhibition, PPI) – снижение моторной реакции организма на сильный резкий стимул (импульс), обычно звуковой, при наличии слабого предварительного стимула (преимпульс). PPI при шизофрении, как правило, снижено, что отражает нарушение сенсомоторной синхронизации и дефицит ранней стадии процессинга информации.

Таким образом, учитывая методологические сложности оценки когнитивных функций у больных шизофренией, а также небольшое число исследований, в которых эта оценка осуществлялась комплексно с применением батарей когнитивных тестов, влияние мемантина в комбинации с антипсихотиками на когнитивные нарушения при шизофрении требует дальнейшего изучения с использованием соответствующих методик, увеличения количества РКИ и объема анализируемых выборок.

В настоящее время применение мемантина в качестве адъювантной терапии представляется лишь относительно обоснованным при шизофрении в отношении когнитивных и негативных расстройств. Вероятно, данный подход может обсуждаться при выявлении указанных нарушений в картине заболевания, что наблюдается далеко не у всех больных. Таким образом, конкретные показания к применению мемантина при шизофрении, включая клинические предикторы и биологические маркеры ответа на лечение, нуждаются в дальнейшем уточнении. Судить о преимуществах комбинированного лечения с применением мемантина при таких психических заболеваниях, как аффективная патология и ОКР, видимо, преждевременно.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alzheimer's Association encouraged by FDA approval of memantine, October 17, 2003. 5 EMEA (European Medicines Agency), EPAR, Axura, July 4, 2002 <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/axura/axura.htm>.
2. Laver K, Cumming RG, Dyer SM, et al. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust.* 2016 Mar 21;204(5):191-3. doi: 10.5694/mja15.01339.
3. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015 Jun;22(6):889-98. doi: 10.1111/ene.12707. Epub 2015 Mar 25.
4. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Dementia: Assessment, Management and Support for People Living with Dementia and Their Carers.; 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513207/>
5. Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.
6. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.
7. Johnson J, Kotermanski S. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol.* 2006 Feb;6(1):61-7. doi: 10.1016/j.coph.2005.09.007. Epub 2005 Dec 20.
8. Chen H, Pellegrini J, Aggarwal S, et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci.* 1992 Nov;12(11):4427-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.12-11-04427.1992.
9. Lipton SA. 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. *J Alzheimers Dis.* 2004 Dec;6(6 Suppl):S61-74. doi: 10.3233/jad-2004-6s610.
10. Moriguchi S, Ishizuka T, Yabuki Y, et al. Blockade of the KATP channel Kir6.2 by memantine represents a novel mechanism relevant to Alzheimer's disease therapy. *Mol Psychiatry.* 2018 Feb;23(2):211-221. doi: 10.1038/mp.2016.187. Epub 2016 Oct 25.
11. Rammes G, Rupprecht R, Ferrari U, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexanes antagonise 5-HT3 receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner. *Neurosci Lett.* 2001;306(1-2):81-4. doi:10.1016/S0304-3940(01)01872-9.
12. Seeman P, Caruso C, Lasaga M. Memantine agonist action at dopamine D2High receptors. *Synapse.* 2008 Feb;62(2):149-53. doi: 10.1002/syn.20472.
13. Aracava Y, Pereira EFR, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine Blocks $\alpha 7$ * Nicotinic Acetylcholine Receptors More Potently Than N-Methyl-D-aspartate Receptors in Rat Hippocampal Neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Mar;312(3):1195-205. doi: 10.1124/jpet.104.077172. Epub 2004 Nov 2.
14. Madeira C, Alheira FV, Calcia MA, et al. Blood Levels of Glutamate and Glutamine in

- Recent Onset and Chronic Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018 Dec 19;9:713. doi: 10.3389/fpsy.2018.00713. eCollection 2018.
15. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020 Feb;19(1):15-33. doi: 10.1002/wps.20693.
16. Blacker CJ, Millischer V, Webb LM, et al. EAAT2 as a Research Target in Bipolar Disorder and Unipolar Depression: A Systematic Review. *Mol Neuropsychiatry*. 2020 Apr;5(Suppl 1):44-59. doi: 10.1159/000501885. Epub 2019 Jul 23.
17. Blacker CJ, Lewis CP, Frye MA, Veldic M. Metabotropic glutamate receptors as emerging research targets in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2017 Nov;257:327-337. doi: 10.1016/j.psychres.2017.07.059. Epub 2017 Jul 31.
18. Soeiro-de-Souza MG, Otaduy MCG, Machado-Vieira R, et al. Anterior Cingulate Cortex Glutamatergic Metabolites and Mood Stabilizers in Euthymic Bipolar I Disorder Patients: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018 Dec;3(12):985-91. doi: 10.1016/j.bpsc.2018.02.007. Epub 2018 Mar 31.
19. Inoshita M, Umehara H, Watanabe S, et al. Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Apr 6;14:945-53. doi: 10.2147/NDT.S159855. eCollection 2018.
20. Shirayama Y, Takahashi M, Oson F, et al. Myo-inositol, Glutamate, and Glutamine in the Prefrontal Cortex, Hippocampus, and Amygdala in Major Depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017 Mar;2(2):196-204. doi: 10.1016/j.bpsc.2016.11.006. Epub 2016 Dec 2.
21. Averill LA, Abdallah CG, Fenton LR, et al. Early life stress and glutamate neurotransmission in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 Jun;35:71-80. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.015. Epub 2020 May 15.
22. Karthik S, Sharma LP, Narayanaswamy JC. Investigating the Role of Glutamate in Obsessive-Compulsive Disorder: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Apr 17;16:1003-13. doi: 10.2147/NDT.S211703. eCollection 2020.
23. Гаврилова СИ. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6-2):10-8. [Gavrilova SI. Memantine in treatment of Alzheimer's disease: 20 years of clinical use. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6-2):10-8. (In Russ.)].
24. Михайлова НМ. Мемантин (акатинол) в лечении сосудистой деменции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(11-2):82-90. [Mikhailova NM. Memantine (akatinol) in the treatment of vascular dementia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11-2):82-90. (In Russ.)].
25. Беккер РА, Быков ЮВ. Мемантин: обзор применения в неврологии. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017;(1):34-43. [Bekker RA, Bykov YuV. Memantine: overview of its use in neurology. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2017;(1):34-43. (In Russ.)].
26. Беккер РА, Быков ЮВ. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016;(4):42-51. [Bekker RA, Bykov YuV. Memantine: possibilities and prospects of application in psychiatry (review of current data). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2016;(4):42-51. (In Russ.)].
27. Amidfar M, Khabiyan M, Kohi A, et al. Effect of memantine combination therapy on symptoms in patients with moderate-to-severe depressive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Feb;42(1):44-50. doi: 10.1111/jcpt.12469. Epub 2016 Nov 3.
28. De Lucena D, Fernandes BS, Berk M, et al. 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. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1416-23. doi: 10.4088/JCP.08m04935gr.
29. Fakhri A, Pakseresh S, Haghdoost MR, et al. Memantine Enhances the Effect of Olanzapine in Patients With Schizophrenia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Acta Med Iran*. 2016 Nov;54(11):696-703.
30. Mazinani R, Nejati S, Khodaei M. Effects of memantine added to risperidone on the symptoms of schizophrenia: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry Res*. 2017 Jan;247:291-95. doi: 10.1016/j.psychres.2016.09.028. Epub 2016 Sep 21.
31. Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy M. 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*. 2015 Sep 28;4:211. doi: 10.4103/2277-9175.166148. eCollection 2015.
32. Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy M. The effect of add-on memantine on positive, negative and depressive symptoms of schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017 May;45(3):108-15. Epub 2017 May 1.
33. Rezaei F, Mohammad-karimi M, Seddighi S, et al. Memantine Add-On to Risperidone for Treatment of Negative Symptoms in Patients With Stable Schizophrenia: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun;33(3):336-42. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828b50a7.
34. Sahraian A, Jahromi LR, Ghazizadeh A, Mowla A. Memantine as an Adjuvant Treatment for Obsessive Compulsive Symptoms in Manic Phase of Bipolar Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Apr;37(2):246-49. doi: 10.1097/JCP.0000000000000651.
35. Anand A, Gunn AD, Barkay G, et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: Memantine augmentation of lamotrigine in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2012 Feb;14(1):64-70. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00971.x.
36. Lee JG, Lee SW, Lee BJ, et al. Adjunctive Memantine Therapy for Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia: A Placebo-Controlled Pilot Study. *Psychiatry Investig*. 2012 Jun;9(2):166-73. doi: 10.4306/pi.2012.9.2.166. Epub 2012 May 22.
37. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Apr;34(5):1322-9. doi: 10.1038/npp.2008.200. Epub 2008 Nov 12.
38. Omranifard V, Shirzadi E, Samandari S, et al. Memantine add on to citalopram in elderly patients with depression: A double-blind placebo-controlled study. *J Res Med Sci*. 2014 Jun;19(6):525-30.
39. Smith EG, Deligiannidis KM, Ulbricht CM, et al. Antidepressant Augmentation Using the N -Methyl- d -Aspartate Antagonist Memantine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2013 Oct;74(10):966-73. doi: 10.4088/JCP.12m08252.
40. Осадший ЮЮ, Арчаков ДС, Тараканова ЕА, Вобленко РА. Рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2015(3):2-7. [Osadshii YuYu, Archakov DS, Tarakanova EA, Voblenko RA. A randomized, simple, blind, placebo-controlled trial of memantine as an adjunct to the treatment of negative symptoms in paranoid schizophrenia. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2015(3):2-7. (In Russ.)].
41. Zdanys K, Tampi RR. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1362-74. doi: 10.1016/j.pnpb.2008.01.008. Epub 2008 Jan 17.
42. McCloud T, Caddy C, Jochim J, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 29;(9):CD011611. doi: 10.1002/14651858.CD011611.pub2.
43. Caddy C, Amit BH, McCloud TL, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane*

- Database Syst Rev.* 2015 Sep 23;(9):CD011612. doi: 10.1002/14651858.CD011612.pub2.
44. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. A Meta-Analysis of Memantine for Depression. *J Alzheimer's Dis.* 2017;57(1):113-21. doi: 10.3233/JAD-161251.
45. Marinova Z, Chuang DM, Fineberg N. Glutamate-Modulating Drugs as a Potential Therapeutic Strategy in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(7):977-95. doi: 10.2174/1570159X15666170320104237.
46. Karthik S, Sharma LP, Narayanaswamy JC. Investigating the Role of Glutamate in Obsessive-Compulsive Disorder: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Apr 17;16:1003-13. doi: 10.2147/NDT.S211703. eCollection 2020.
47. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* 2013 Feb;47(2):175-80. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.09.015. Epub 2012 Oct 9.
48. Haghghi M, Jahangard L, Mohammad-Beigi H, et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD). *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Aug;228(4):633-40. doi: 10.1007/s00213-013-3067-z. Epub 2013 Mar 23.
49. Kishi T, Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2013 Sep;47(9):1143-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.013. Epub 2013 May 18.
50. Zheng W, Li XH, Yang XH, et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med.* 2018 Jan;48(1):72-81. doi: 10.1017/S0033291717001271. Epub 2017 May 22.
51. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Memantine add-on to antipsychotic treatment for residual negative and cognitive symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2017 Jul;234(14):2113-25. doi: 10.1007/s00213-017-4616-7. Epub 2017 May 15.
52. Zheng W, Li XH, Yang XH, et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med.* 2018 Jan;48(1):72-81. doi: 10.1017/S0033291717001271. Epub 2017 May 22.
53. Singh SP, Singh V. Meta-Analysis of the Efficacy of Adjunctive NMDA Receptor Modulators in Chronic Schizophrenia. *CNS Drugs.* 2011 Oct 1;25(10):859-85. doi: 10.2165/11586650-000000000-00000.
54. Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, et al. Adjunctive memantine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Schizophr Res.* 2019 Jul;209:12-21. doi: 10.1016/j.schres.2019.05.019. Epub 2019 Jun 1.
55. Kishi T, Ikuta T, Oya K, et al. Anti-Dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018 Aug 1;21(8):748-757. doi: 10.1093/ijnp/pyy045.
56. Hassanpour F, Zarghami M, Mouodi S, et al. Adjunctive Memantine Treatment of Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(6):634-38. doi: 10.1097/JCP.0000000000001115.
57. Veerman SRT, Schulte PFJ, Deijen JB, de Haan L. Adjunctive memantine in clozapine-treated refractory schizophrenia: an open-label 1-year extension study. *Psychol Med.* 2017 Jan;47(2):363-75. doi: 10.1017/S0033291716002476. Epub 2016 Oct 25.
58. Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med.* 2016 Jul;46(9):1909-21. doi: 10.1017/S0033291716000398. Epub 2016 Apr 6.
59. Bhakta SG, Chou HH, Rana B, et al. Effects of acute memantine administration on MATRICS Consensus Cognitive Battery performance in psychosis: Testing an experimental medicine strategy. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Jun;233(12):2399-410. doi: 10.1007/s00213-016-4291-0. Epub 2016 Apr 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.04.2020/18.05.2020/25.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Романов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Юзбашян П.Г. <https://orcid.org/0000-0002-7441-5546>;